

ERFAHRUNGEN
IN DER BEHANDLUNG
DES METASTASIIERTEN
MAMMAKARZINOMS

EINE ANALYSE
VON 153 PATIENTINNEN
DER JAHRE 1973 BIS
EINSCHLIESSLICH 1982

Simone Cejnar

Distrikt, München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München

Vorstand Prof. Dr.Dr.h.c. J. Zander

ERFAHRUNGEN IN DER BEHANDLUNG DES METASTASIIERTEN
MAMMAKARZINOMS

EINE ANALYSE VON 153 PATIENTINNEN DER JAHRE
1973 BIS EINSCHLIESSLICH 1982

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Simone Cejnar

aus

Gießen

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. J. Zander

Mitberichterstaater: Prof. Dr. H. Erhart

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. C. de Waal

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.1987

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

1.	EINLEITUNG	1
2.	FRAGESTELLUNG	5
3.	MATERIAL UND METHODEN	6
3.1	Patientenbeschreibung	6
3.2	Schema der Tumornachsorge	7
3.3	Behandlungsschemata und Dosierungen	8
4.	ERGEBNISSE	9
4.1	Nutzung der Tumornachsorge	9
4.2	Diagnose der Rezidive bzw. Metastasen	9
4.3.1	Durchschnittliche Überlebenszeit	12
4.3.2	Tabelle zur durchschnittlichen Überlebenszeit	12
4.4.1	Zeitpunkt des Auftretens erster Rezidive/ Metastasen	14
4.4.2	Verteilung erster Rezidive/Metastasen inner- halb der ersten 3 Jahre nach Primärbehandlung	14
4.5	Verteilung der Erstrezidive/Metastasen	15
4.6.1	Durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der verschiedenen Metastasen	15
4.7.1	Weiterer Verlauf der Metastasierung	17
4.7.2	Schlußbetrachtung	17
4.8	Weiterer Verlauf je nach Behandlungsversuch und Metastasenart	18
4.9	Patientinnen mit Fernmetastasen (Gruppe I)	20
4.9.1	Patientinnen ohne weitere Behandlung nach Ablatio	20
4.9.2	AC als 1. Behandlungsversuch	21
4.9.3	CMF als 1. Behandlungsversuch	23
4.9.4	Nolvadex als 1. Behandlungsversuch	24
4.9.5	Gestagene als 1. Behandlungsversuch	26
4.9.6	Ovarektomie bzw. Radiomenolyse als 1. Behandlungsversuch	26

4.9.7	Operation als 1. Behandlungsversuch	28
4.9.8	Bestrahlung als 1. Behandlungsversuch	29
4.9.9	Sonstige	30
4.10.1	AC als 2. Behandlungsversuch	31
4.10.2	CMF als 2. Behandlungsversuch	32
4.10.3	Nolvadex als 2. Behandlungsversuch	34
4.10.4	Ixoten + Methotrexat als 2. Behandlungsversuch	36
4.10.5	Gestagene als 2. Behandlungsversuch	38
4.10.6	Sonstige	39
4.11	3. Behandlungsversuch	39
4.12.	Patientinnen mit lokalem bzw. lokoregionalem Rezidiv (Gruppe II)	40
4.12.1	Operation	40
4.12.2	Bestrahlung	41
4.12.3	Operation und Bestrahlung	42
4.12.4	Zytostase	43
4.12.5	Sonstige	43
4.13	Patientinnen mit Fernmetastasen und lokalem/ lokoregionalem Rezidiv (Gruppe III)	43
4.14	Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (Gruppe IV)	44
4.15	Patientinnen mit Zweitkarzinom der anderen Mamma (Gruppe V)	45
4.16	Durchschnittliche Überlebenszeit und Ansprech- rate insgesamt	46
5.	DISKUSSION	48
6.	ZUSAMMENFASSUNG	53
7.	LITERATURVERZEICHNIS	55
8.	LEBENS LAUF	66

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AC	Adriamycin Cyclophosphamid (Salmon Jones)
and.	andere
app.	apparativ
ausw.	auswärts
Bhdlg.	Behandlung
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat 5 Fluouracil(Bonadonna)
CMFVP	Cyclophosphamid Methotrexat 5 Fluouracil Vincristin Prednison (Cooper)
CR	komplette Remission
et al.	et altera
FM	Fernmetastasen
hepat.	hepatisch
JN	Journal-Nr.
klin.	klinisch
LK	Lymphknoten
Meta.	Metastase
Mo	Monat
MTX	Methotrexat
NC	no change
neg.	negativ
OE	Ovarektomie
OP	Operation
oss.	ossär
P	Progressio
Pat.	Patientin
PE	Probeexcision
p. o.	post operationem per oral
pos.	positiv
PR	partielle Remission
pulm.	pulmonal
Rem.	Remission
Rez.	Rezidiv

RML	Radiomenolyse
Tab.	Tabelle
TMX	Tamoxifen
Tu	Tumor
Ülz.	Überlebenszeit
VAC	Vincristin Adriamycin Cyclophosphamid

1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor bei Frauen in den westlichen Industrieländern. Allein in der BRD sterben jährlich 11 - 15.000 Frauen am Mammakarzinom. Das entspricht 15 % aller Krebstodesfälle bei Frauen (64,74, 92,95). Hierbei bilden Fernmetastasen die häufigste Todesursache. Immer mehr und immer jüngere Frauen erkranken heute am Mammakarzinom. Und noch immer erleiden 50 - 80 % aller Patientinnen, die primär in kurativer Absicht behandelt wurden, früher oder später ein Rezidiv (8,56,64,79,94). Dafür ist sicherlich zum einen die schon sehr früh, oft schon zum Zeitpunkt der Primärbehandlung erfolgte, aber noch nicht erkennbare, hämatogene Aussaat der Tumorzellen verantwortlich (6,8,87,91). Zum anderen korrelieren die Größe des Primärtumors und vor allem der Befall axillärer Lymphknoten mit der Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung (6,60,65,81,87). Schon bei einem Durchmesser des Tumors von 0,5 - 1 cm muß man in 25 - 30 % der Fälle mit einer Metastasierung rechnen (6,74). Die meisten Tumoren werden klinisch aber erst entdeckt, wenn sie 2 cm und größer sind, weil sie in der Regel erst dann gut palpierbar sind. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ist hier also noch größer. Sie wird mit 50 % angegeben (74).

Die Zusammenhänge zwischen Befall der axillären Lymphknoten und Metastasenrisiko sind in den Abbildungen 1 - 4 dargestellt.

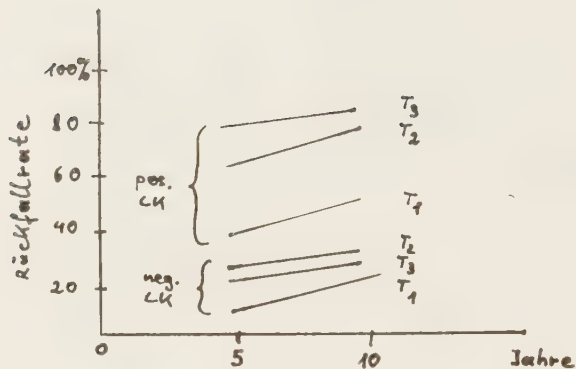


Abb.1 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus, Tumorgroße und Rezidivrate (aus Meuret (60))

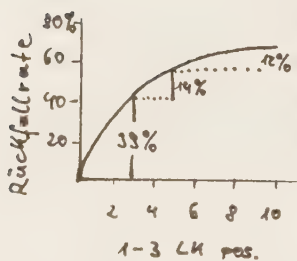


Abb.2

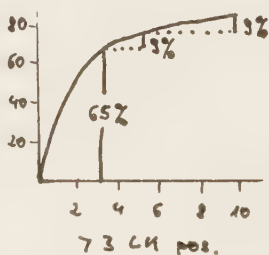


Abb.3

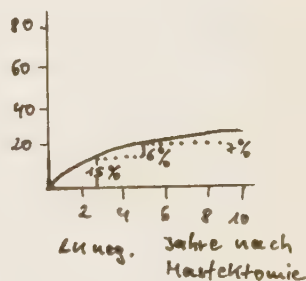


Abb.4

Zunahme der Rezidive nach Mastektomie in Beziehung zur Zeit und zur Anzahl der befallenen Lymphknoten (aus Meuret (60))

Bei lymphknotennegativen Patientinnen kommt es während der ersten 3 Jahre nach Ablatio in 15 % zum Rückfall und innerhalb von 10 Jahren in 28 %. Bei Patientinnen mit mehr als 3 positiven Lymphknoten sind es dagegen innerhalb der ersten

3 Jahre schon 65 % und in 10 Jahren mehr als 80 %.

Bei einem Befall von 4 und mehr axillären Lymphknoten sterben ca. 70 % der Patientinnen innerhalb von 10 Jahren.

Verschiedene Kriterien sagen bei metastasierendem Mammakarzinom etwas aus über die Prognose der Erkrankung und bilden auch die Grundlage für die Art der Behandlung (3,56,60,63,92,95).

Als ein solcher prognostischer Faktor gilt das Zeitintervall zwischen Primärbehandlung und erstem Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Metastase. Dabei gelten Intervalle von weniger als 1 Jahr als prognostisch ungünstig. Weiterhin ist die Prognose auch vom Metastasierungstyp abhängig. Die rein ossären Metastasen zum Beispiel sprechen im allgemeinen gut auf Behandlung an und haben somit die beste Prognose. Sie werden gefolgt - in absteigender Reihenfolge - von Weichteilmetastasen, pulmonalen bzw. pleuralen und schließlich hepatischen Metastasen. Die schlechteste Prognose haben Patientinnen mit gemischter Metastasierung. Hier sind die Remissionsraten niedrig, die Remissionsdauern kurz, und die Patientinnen sind vermehrt anfällig für Komplikationen.

Vor allem für die Behandlung von Bedeutung ist das Vorhandensein bzw. Fehlen von Hormonrezeptoren. Patientinnen mit positiven Rezeptoren sprechen zu einem weitaus höheren Prozentsatz auf hormonelle Behandlung an, als solche mit negativen Rezeptoren (Verhältnis ca. 6:1) und haben im Vergleich zu rezeptornegativen Patientinnen bei zytostatischer Behandlung im Durchschnitt längere Remissionsdauern. Ferner setzen rezeptorpositive Tumoren, zumindest anfänglich, häufiger Knochen- und Hautmetastasen, also prognostisch günstigere Metastasen.

Eine weitere Rolle spielt die Histologie mit ganz schlechter Prognose beim inflammatorischen Mammakarzinom.

Manche Autoren sehen auch einen Zusammenhang zwischen der psychischen Verfassung der Patientin und dem Verlauf ihrer



Erkrankung. So treten z.B. Metastasen vermehrt auf, wenn die Patientinnen in psychische Konfliktsituationen geraten, und sind Tumoren von psychisch stabilen Patientinnen besser zu behandeln, als die, von Patientinnen, die unter dauernden seelischen Belastungen stehen (63,95).

Insgesamt ist die Prognose beim Mammakarzinom nach wie vor schlecht, und auch heute ist eine Heilung beim generalisierten Mammakarzinom praktisch nicht möglich. So sind selbst nach einem 10 - 20 Jahre langen metastasenfremen Intervall noch Rezidive möglich. Demnach liegt eine der wichtigsten Aufgaben der Tumornachsorge in der möglichst frühen Erkennung der Metastasen und Rezidive, mit dem Ziel, durch eine frühzeitige Behandlung das Leben der Betroffenen - in einer für sie lebenswerten Form - zu verlängern. Dazu sind regelmäßige Nachuntersuchungen notwendig. Hierbei wird auch eine weitere Aufgabe der Tumornachsorge erfüllt, nämlich die Sicherung der Behandlungserfolge und die frühzeitige Erkennung von Folge - oder Begleiterkrankungen (46,68,95). Es ist also eine lebenslange Überwachung der Patientinnen durch kurzfristige Nachuntersuchungen notwendig. Diese kann, gerade bei längeren symptomfreien Intervallen, für viele Frauen eine psychische Belastung darstellen.

Das Bestreben muß also sein, so effektiv wie möglich zu überwachen und die Patientinnen dabei so wenig wie möglich zu belasten.

2. FRAGESTELLUNG

Es muß unser Bestreben sein, so effektiv wie möglich zu überwachen, das heißt metastatische Veränderungen so früh wie möglich aufzudecken, um so effektiv wie möglich zu behandeln, ohne die Patientinnen mehr als unbedingt erforderlich zu belasten.

Wir haben uns daher die Frage gestellt, was die Tumornachsorge in der derzeit durchgeführten Form leistet.

Sind die Intervalle zwischen den Nachsorgeuntersuchungen optimal gewählt, oder sind z. B. kürzere Überwachungszeiträume sinnvoll?

Weiterhin haben wir untersucht, wie die Rezidive bzw. Metastasen überwiegend festgestellt werden. Kommen die Patientinnen zum größten Teil von sich aus mit Symptomen zum Arzt oder sind es doch mehr die turnusmäßigen Nachuntersuchungen, die Befunde liefern. Ist letzteres der Fall, stellt sich die Frage, ob hier die apparative Diagnostik effektiver ist, oder etwa die klinische Untersuchung, so daß man unter Umständen die Patientinnen belastende und teure apparative Untersuchungen in größeren Abständen als bisher durchführen sollte.

Schließlich interessierte der Verlauf bei unserem Patienten-
gut unter Berücksichtigung der verschiedenen Behandlungs-
versuche.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Ausgewertet wurden die Unterlagen von 153 Patientinnen.

Es handelt sich hierbei um die 23 % der 657 Patientinnen, die in den Jahren 1973 bis 1982 an der 1. Frauenklinik der Universität München am Mammakarzinom operiert wurden und dann in der Folgezeit metastasierten (De Waal 1985, noch unveröffentlichte Ergebnisse).

Der Beobachtungszeitraum für diese Arbeit reicht bis zum März 1986, die mittlere Beobachtungszeit beträgt 46 Monate (36-128Mo).

Bei 143 Patientinnen war primär eine Ablatio mit Nachbestrahlung, sowohl der Brustwand, als auch der Axilla mit jeweils 4000R vorgenommen worden und bei einer 92jährigen Patientin im Tumorstadium $pT_2N_xM_1$ eine Knotenentfernung, während bei 9 Patientinnen im Tumorstadium $pT_4N_xM_1$ bzw. $pT_4N_1M_1$ nur Probeexcisionen zur histologischen Sicherung entnommen wurden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die zahlenmäßige Verteilung der verschiedenen primären Tumorstadien:

Tis	2	$T_{3-4}N_{0-1}M_0$	12
$T_1N_0M_0$	24	$T_{3-4}N_{2-3}M_0$	10
$T_1N_1M_0$	13	$T_{3-4}N_xM_0$	4
$T_1N_{2-3}M_0$	6	$T_{1-4}N_{0-2}M_1$	13
$T_1N_xM_0$	5	$T_4N_xM_1$	8
$T_2N_0M_0$	10	$T_xN_{2-3}M_0$	2
$T_2N_1M_0$	30	$T_xN_xM_1$	1
$T_2N_{2-3}M_0$	6		
$T_2N_xM_0$	5		
$T_2N_xM_1$	2		

Tab.1 Verteilung der primären Tumorstadien (pT)

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen beträgt 56 Jahre (21-92 J.).

67 Patientinnen befanden sich in der Prämenopause und 86 in der Postmenopause.

3.2 Schema der Tumornachsorge

In unserer Klinik wurden die Patientinnen nach einem sogenannten Bonusschema nachuntersucht. Das heißt, daß das Intervall zwischen zwei Nachsorgeuntersuchungen immer um einen Monat verlängert wird, solange keine pathologischen Befunde erhoben werden. Ab 12 Monaten erfolgen die Untersuchungen in jährlichen Abständen.

Eine Nachsorgeuntersuchung beinhaltet eine körperliche Untersuchung mit besonderer Inspektion des Operationsgebietes, der regionären Lymphknoten, der verbliebenen Mamma, der Haut, der Wirbelsäule und eine Gewichtskontrolle.

Es wird Blut entnommen für eine Laboruntersuchung mit Bestimmung von Hb, AP, ~~γ~~GT, GOT, GPT, Ca^{++} .

Bei einem Anstieg von AP und Ca^{++} wird man mit anderen Untersuchungen nach Knochenmetastasen fahnden. Eine Ca^{++} -Erhöhung tritt allerdings bei Tumorpatienten bisweilen auch ohne nachweisbare Knochenmetastasen auf.

Eine Röntgenaufnahme der Pulmo sowie Knochen- und Leberszintigramme werden in den ersten 2 Jahren in 1/2jährlichen Abständen durchgeführt, dann jährlich. Eine Mammographie der verbliebenen Brust erfolgt einmal im Jahr.

Ergibt sich auch nur bei einer dieser Untersuchungen ein Metastasen- oder Rezidivverdacht, so erfolgen weitere gezielte Untersuchungen, wie z.B. gezielte Röntgenaufnahmen, CT, Sonogram, Punktionen zur zytologischen Untersuchung etc..

Die Hormonrezeptoranalyse wurde 1980 in unserer Klinik eingeführt. Um aber vergleichbare Patientengruppen für den gesamten Zeitraum (von 1973 - 1982) unserer Untersuchung zu

erhalten, wurden entsprechende Angaben bewußt nicht berücksichtigt.

3.3 Behandlungsschemata und Dosierungen

I Chemotherapie

Zur zytostatischen Behandlung wurden im ersten Behandlungsversuch nur das AC- und CMF-Schema angewandt, als Folgebehandlung in einigen Fällen auch die Kombination Ixoten und Methotrexat.

- a) Salmon Jones (AC) Adriamycin, Cyclophosphamid
 - Tag 1: 50 mg/m² i.v. Adriamycin
 - Tag 2 - 6: 150 mg/m² p.o. Cyclophosphamid3-4wöchige Zyklen
- b) Bonadonna (CMF) Cyclophosphamid, Methotrexat
5-Fluouracil
 - Tag 1 - 14: 100 mg/m² p.o. Cyclophosphamid
 - Tag 1 + 8: 40 mg/m² i.v. Methotrexat
 - Tag 1 + 8: 600 mg/m² i.v. 5-Fluouracilmonatliche Zyklen
- c) Münchener Schema I Trofosfamid (Ixoten) und
Methotrexat
 - Trofosfamid 100 mg p.o. täglich
 - Methotrexat 20 mg p.o. 1x/Woche

II Hormone

- a) Antiöstrogene
 - Tamoxifen (Nolvadex): 20-30 mg/die oral
- b) Gestagene
 - Medroxyprogesteronacetat:
(Clinovir):
(Farlutal): 500 mg/die oral

4. ERGEBNISSE

4.1 Nutzung der Tumornachsorge

Von den 153 überwachten Patientinnen gingen 99 (65 %) regelmäßig zur Tumornachsorge, während 54 (35 %) die Nachsorge nicht regelmäßig nutzten. Das ist sehr bedauerlich, hängen doch die Behandlungsergebnisse entscheidend auch vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Es ist also durchaus anzunehmen, daß einigen Patientinnen früher und damit unter Umständen besser hätte geholfen werden können. Insgesamt 17 Frauen (11 %) kamen vorzeitig zur Nachuntersuchung, davon zwei über den Hausarzt. Bei 10 Patientinnen dieser Gruppe wurde tatsächlich ein Rezidiv bzw. eine Metastase diagnostiziert.

4.2 Diagnose der Rezidive bzw. Metastasen

Bei dem weitaus größten Teil unserer Patientinnen, nämlich bei 93 % wurden die Rezidive bzw. Metastasen im Rahmen der routinemäßigen Tumornachsorgeuntersuchungen diagnostiziert. Nur in 10 Fällen (7 %) hatten Patientinnen selbst Anzeichen für eine Metastasierung bei sich festgestellt und sich damit schon vor der nächsten Routineuntersuchung in der Tumornachsorge vorgestellt. Dabei handelte es sich in 4 Fällen (40 %) um ein lokales bzw. lokoregionales Rezidiv, und in jeweils 1 Fall um eine supraclaviculäre Lymphknotenmetastase (10 %) bzw. einen Tumor in der verbliebenen Brust (10%). Bei zwei Patientinnen, die über lokalisierte Knochenschmerzen klagten (20 %), konnten Knochenmetastasen diagnostiziert werden. Bei einer Frau (10 %), die über erhebliche Atemnot klagte, fand sich ein karzinomatöser Pleuraerguß, und bei einer weiteren Patientin (10 %) mit andauernden Kopfschmerzen zeigte sich im CT eine eindeutige Hirnmetastase.

Bei der Mehrzahl, nämlich 97 Patientinnen (63 %), gaben die routinemäßigen apparativen Untersuchungen erste Hinweise auf eine Metastasierung. Bei den Knochenmetastasen zeigten sich erste Anzeichen in 85 % im Scan und in 15 % im Röntgenbild. Lebermetastasen zeigten sich in 81 % im Scan und in 19 % im Sonogramm zuerst. Zur Erstfeststellung von Lungen- bzw. Pleurametastasen dienten in allen Fällen (100 %) Röntgenbilder und in 80 % ergaben Computertomogramme im Anschluß an unklare Szintigramme eindeutige Befunde bei Hirnmetastasen. Zweitkarzinome oder Metastasen in der verbliebenen Brust wurden bei allen Patientinnen (100 %) durch die Mammographie entdeckt.

Klinisch diagnostiziert wurden Rezidive bzw. Metastasen bei 46 Patientinnen (30 %). Davon hatten 34 Frauen (74 %) lokal/lokoregionale Rezidive, die in 7 Fällen kombiniert waren mit Fernmetastasen (davon 5 Knochenmetastasen, 1 Lungenmetastase und eine Metastase in der anderen Mamma).

Bei 4 Patientinnen (7 %) fanden sich Hautmetastasen und bei jeweils 2 Frauen mehrere Fernmetastasen (5 %), 2. Ca's (5 %) bzw. Metastasen der anderen Brust (5 %). Eine Patientin wies eine supraclaviculäre Lymphknotenmetastase auf (2 %) und eine andere eine Peritonealcarcinose (2 %).

Es fällt auf, daß die laborchemische Blutuntersuchung als erster Metastasenindikator bei unserem Patientengut absolut zu vernachlässigen ist.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der drei Diagnosegruppen im Überblick.

Diagnose durch	Zahl der Pat.	%	lok/loko-reg.Rez.	lok.Rez.+ FM	multiple FM	Knochen	Lunge/Pleura	Leber	Hirn	Haut	2.Brust	LK	2.Ca	Schild-drüse	Perito-neum	$\bar{x}$ ütz (Mo)
A Pat.	10	7	4	-	-	2	1	-	1	-	1	1	-	-	-	17
B klin.	46	30	27	7	2	-	-	-	-	4	2	1	2	-	1	38
C app.	97	63	-	-	22	39	17	8	1	-	5	-	4	1	-	26
Σ	153	100	31	7	24	41	18	8	2	4	8	2	6	1	1	27

Tab.2 Verteilung der Erstmetastasen nach ihrer Lokalisation in Abhängigkeit von der Art der Diagnosestellung

4.3.1 Durchschnittliche Überlebenszeit

Die durchschnittliche Überlebenszeit differiert innerhalb der drei Diagnosegruppen um 21 Monate. Sie ist mit 38 Monaten am längsten bei den Patientinnen mit klinisch festgestellten Metastasen, mit 17 Monaten am kürzesten bei den Patientinnen, die die Rezidive bzw. Metastasen selbst bemerkten und liegt mit 26 Monaten im mittleren Bereich bei den Patientinnen, bei denen apparative Untersuchungen die Metastasen aufzeigten. (S. auch Tab.2!) Faßt man die Gruppen B und C (klin. und app. Diagnose) zusammen und stellt sie der Gruppe A (Diagnose durch Pat.) gegenüber, so zeigt die Gruppe A eine um 15 Monate kürzere durchschnittliche Überlebenszeit. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit und den Nutzen der Tumornachsorge. Es ist durchaus denkbar, daß hier psychische Faktoren eine große Rolle spielen. Frauen, die selbst ein Rezidiv oder eine Metastase bei sich entdecken, beobachten sich und ihren Körper unter Umständen ängstlicher, als solche, bei denen die Nachsorge Rezidive bzw. Metastasen aufdeckte. Auf den Einfluß der Psyche auf den Krankheitsverlauf wurde in der Einleitung zu dieser Arbeit bereits hingewiesen.

4.3.2 Tabelle 3 zeigt die durchschnittliche Überlebenszeit je nach Metastasenlokalisation und Art der Diagnose

Aus dieser Tabelle ergibt sich z.B. für die Lokalrezidive, daß die durchschnittliche Überlebenszeit 28 Monate beträgt und bei klinischer Diagnose um 30 Monate länger ist, als bei Diagnose durch die Patientin selbst. Es darf dabei aber nicht außer Acht gelassen werden, daß innerhalb der einzelnen Gruppen die Patientenzahlen stark variieren (vgl. Tab.2!). So stehen beispielsweise den 4 Frauen mit Lokalrezidiven, die durch die Patientin selbst festgestellt worden waren, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 13 Monaten, 27 Patientinnen mit klinischer Diagnose und einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 43 Monaten gegenüber. Bei den Knochenmetastasen differieren die durchschnittlichen ^{Werte} um 31(!) Monate und die Patientenzahlen um 37! Vergleiche innerhalb der verschiedenen Lokalisationsgruppen erscheinen daher nicht sehr sinnvoll.

Diagnose durch	lok./loko- reg.Rez.	lok.Rez. + FM	mult. FM	Knochen	Lunge/ Pleura	Leber	Hirn	Haut	2.Brust	LK	2.Ca.	Schild- drüse	Perito- neum	$\bar{x}$ ütz (Mo)
Pat	13 (6-27)	-	-	57 (56, 58)	1	-	3	-	11	17	-	-	-	17
Klin.	43 (5-117)	15 (4-29)	27 (10, 44)	-	-	-	-	26 (1-72)	15 (9, 22)	68	76 (44, 108)	-	38	38
app.	-	-	12 (1-49)	26 (2-77)	26 (5-71)	6 (1-14)	28	-	39 (9-65)	-	64 (35-92)	10	-	26
Σ	28	15	19	34	13	6	15	26	22	42	70	10	38	27

Tab.3 $\bar{x}$ ütz in Monaten in Abhängigkeit von Metastasenart und Art der Diagnosestellung

4.4.1 Zeitpunkt des Auftretens erster Rezidive/Metastasen

Die meisten Rezidive bzw. Metastasen treten innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärbehandlung auf (57,60,81,87). Diese Entwicklung bestätigt sich auch in unserem Patientengut. Wir fanden in unserer Klinik

im ersten Jahr nach Ablatio bei 56 Patientinnen (37%) Rezidive/Metastasen
im zweiten Jahr nach Ablatio bei 38 Patientinnen (25%) Rezidive/Metastasen
im dritten Jahr nach Ablatio bei 18 Patientinnen (12%) Rezidive/Metastasen
somit traten bei unseren Patientinnen in 112 Fällen (73%) Rezidive/Metastasen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärbehandlung auf. Nach 5 Jahren waren es 130 Patientinnen (85%).

4.4.2 Verteilung erster Rezidive bzw. Metastasen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärbehandlung

	Knochen	Leber	Lunge/ Pleura	2.Brust	Hirn	LK	Haut	lok. Rez.	lok. Rez. +FM	multiple FM
1.J.p.o.	15	3	4	7/4 2.Ca	-	-	2	17	4	4
2.J.p.o.	9	4	6	2	1	1	-	7	3	5
3.J.p.o.	5	1	-	2/1 2.Ca	1	1	-	5	-	3
%insges.	71	100	55	75/83 2.Ca	100	100	50	93	100	50

Tab. 4 Überblick über die Verteilung der Metastasen/Rezidive, die in den ersten 3 Jahren nach Primärbehandlung auftraten

Wie Tabelle 4 deutlich zeigt, tritt die Mehrzahl der Metastasen und Rezidive schon innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärbehandlung auf. Es sind dies in der Gruppe der Lokalrezidive mit gleichzeitig aufgetretenen Fernmetastasen, der Gruppe der Lymphknotenmetastasen, sowie der Hirn- und Lebermetastasen jeweils 100 %, der Gruppe der reinen Lokal-/Lokoregionalrezidive 93 % und bei den Zweitkarzinomen der anderen Brust noch 83 %. Bei den Metastasen der 2.Mamma und den Knochenmetastasen liegen die Werte noch über 70 %. Fernmetastasen traten bei unserem Patientengut in 69 % der Fälle innerhalb der ersten 3 Jahre nach Ablatio auf.

4.5 Verteilung der Erstrezidive/Metastasen

Das Verteilungsmuster der Metastasen ist sehr unterschiedlich. Die größte Gruppe bilden mit 70 % (107Pat.) die Fernmetastasen. Diese waren bei 77 % auf nur ein Organ beschränkt. 20 % der Mammakarzinome (31Pat.) rezidierten nur lokal bzw. lokoregional. Bei 5 % (7Pat.) wurden gleichzeitig lokale bzw. lokoregionale Rezidive und Fernmetastasen diagnostiziert. 4 % (6Pat.) zeigten Zweitkarzinome in der anderen Mamma und nur 1 % der Fälle (2Pat) zeigten supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen.

4.6.1 Durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der verschiedenen Metastasen

Am frühesten, nämlich schon nach durchschnittlich 7 Monaten (2-11 Mo) traten bei den hier untersuchten Patientinnen Hautmetastasen auf, nach durchschnittlich 10 Monaten (2-17Mo) dann lokale bzw. lokoregionale Rezidive in Verbindung mit Fernmetastasen. Im 2. Jahr p.o. traten Lebermetastasen, Lokalrezidive, 2. Ca's der anderen Brust sowie Knochen-, Hirn- und supraclaviuläre Lymphknotenmetastasen auf. Im Gegensatz zu den 2. Ca's fanden sich Metastasen der verbliebenen Mamma - ebenso wie Lungenmetastasen - erst im 3. postoperativen Jahr.

Für alle Patientinnen ergab sich ein durchschnittliches Intervall von 22,5 Monaten bis zur Metastasierung.

Alle diese Angaben beziehen sich auf die durchschnittliche Zeit zwischen Ablatio und erstem Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen.

Das durchschnittliche Intervall zwischen Primärbehandlung und erstem Auftreten der verschiedenen Metastasen bzw. Rezidive ist in Tabelle 5 nach Metastasenlokalisierung aufgeschlüsselt.

	Knochen	Lunge	Leber	2.Brust	Hirn	Haut	Schild-drüse	LK	Lok./Lokor.Rez.	Lok.Rez.+FM	mult.FM	2.Ca
$\bar{x}$ Interv. (Mo)	21	31	15	30	24	7	43	24	17	10	30	19
$a - b$ (Mo)	2-92	5-115	6-25	4-97	14,35	2-11	22,27		4-58	2-17	2-67	2-53
Σ der Pat.	32	17	8	8	2	3	1	2	31	7	17	6

Tab. 5 Intervall zwischen OP und Erstmetastasierung in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung.

Die Spalte a-b gibt an, wieviele Monate mindestens und maximal zwischen OP und Metastasierung liegen.

In den Spalten der Knochen-, Lungen-, Haut- und multiplen Metastasen stimmen die Patientenzahlen nicht mit den in Tab. 2 angegebenen überein, da hier, in Tab. 5, die 19 Frauen nicht berücksichtigt sind, die sich erst im Stadium M_1 , also erst nach bereits erfolgter Metastasierung in unserer Klinik vorgestellt haben.

4.7.1 Weiterer Verlauf der Metastasierung

Von den 107 Patientinnen mit Fernmetastasen wiesen im weiteren Krankheitsverlauf 15 Frauen (14 %) neue Fernmetastasen in anderen Organen auf und 3 Frauen (3 %) lokale bzw. lokoregionale Rezidive. 15 von den 31 Patientinnen (48 %) mit anfänglich nur lokalem bzw. lokoregionalem Rezidiv entwickelten später Fernmetastasen und bei 2 von 7 Patientinnen (29 %) mit der Kombination Lokalrezidiv und Fernmetastasen traten im Lauf der Zeit neue Fernmetastasen auf. Bei einer der beiden Patientinnen (50 %) mit supraclaviculärer Lymphknotenmetastase kam es im weiteren Verlauf zur Ausbildung eines Zweitkarzinoms der anderen Brust, während bei einer der 6 Frauen (17 %) mit ursprünglichem Zweitkarzinom der verbliebenen Brust im Laufe der Beobachtung eine Fernmetastase festgestellt wurde.

4.7.2 Schlußbetrachtung

Die meisten Rezidive bzw. Metastasen wurden innerhalb der ersten 3 Jahre p.o. diagnostiziert. Bei den Leber-, Hirn- und supraclaviculären Lymphknotenmetastasen sowie den mit Fernmetastasen kombiniert aufgetretenen Lokalrezidiven waren es in dieser Zeit bereits jeweils 100 %.

Zur Diagnose führten in 93 % Tumornachsorgeuntersuchungen, und nur in 7 % hatten Patientinnen selbst Metastasen bei sich gefunden.

Mit 70 % bilden die Patientinnen mit Fernmetastasen die weitaus größte Gruppe. Es folgen mit 20 % die Patientinnen mit Lokalrezidiven, mit 5 % die Patientinnen mit Lokalrezidiven in Kombination mit Fernmetastasen, mit 4 % die Patientinnen mit Zweitkarzinomen der anderen Brust und schließlich mit 1 % die Patientinnen mit supraclaviculären Lymphknotenmetastasen.

Lymphknoten- und Fernmetastasen traten nach durchschnittlich 2 Jahren auf, wobei sich bei den Fernmetastasen große Unter-

schiede je nach Lokalisation zeigen (z.B. $\bar{x}$ 7 Mo. bei Hautmetastasen und 43 Mo. bei Schilddrüsenmetastase). Nach 1 1/2 Jahren zeigten sich vor allem Zweitkarzinome in der gegenseitigen Mamma und Lokalrezidive, während die mit Fernmetastasen kombinierten Lokalrezidive im Durchschnitt schon nach 10 Monaten auftraten.

Die durchschnittliche Überlebenszeit ist am längsten bei klinischer Diagnose (38 Mo.), beträgt noch 26 Monate bei apparativer Diagnose und ist mit 17 Monaten am kürzesten bei Feststellung der Metastasierung durch die Patientin selbst.

Ein Vergleich zwischen den durchschnittlichen Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen/Rezidive erscheint wegen der sehr stark schwankenden Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Lokalisations- sowie Diagnosegruppen nicht sehr sinnvoll.

Die durchschnittliche Überlebenszeit insgesamt, also unabhängig von Ort der Metastasierung und Art der Diagnosestellung beträgt 27 Monate.

4.8 Weiterer Verlauf je nach Behandlungsversuch und Metastasenart

Einen Überblick über den weiteren Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von den verschiedenen Versuchen der Behandlung und der Art der Metastasierung gibt die folgende Übersicht.

I	FM	keine Bhdlg.	AC		CMF		Nolvadex		Gestagene		OE/RML		OP		$\downarrow$		OP+	$\checkmark$	ausw.		
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
(n=107)																					
		CR	-	-	CR	-	-	CR	2°	14	CR	-	-	CR	5°	42	CR	-	-		
		PR	-	-	PR	3 ⁺	15	PR	1 ⁺	7	PR	-	-	PR	1 ⁺	12	PR	10	PR	-	
		NC	-	-	NC	4*	20	NC	2*	14	NC	1*	25	NC	-	-	NC	2°	20	NC	-
		P	20	100	P	13	65	P	9	64	P	3	75	P	5	58	P	7	70	P	2
			$^{+}\bar{x}10\text{Mo}(4-15)$		$^{+}7\text{ Mo}$		$^{\circ}\bar{x}57\text{Mo}(43,72)$		$^{*}6\text{ Mo}$		$^{+}25\text{ Mo}$		$^{\circ}\bar{x}32\text{Mo}$		$^{+}11\text{ Mo}$		$^{\circ}\bar{x}7\text{Mo}(7,7)$				
			$^{*}\bar{x}9\text{Mo}(4-17)$		$^{*}\bar{x}18\text{Mo}$		$^{+}6\text{ Mo}$														
					(11,26)		$^{*}\bar{x}8\text{Mo}(6,10)$														

Zytostase
($\bar{x}6$ Zyklen)

OP + $\downarrow$

$\downarrow$

II keine Behdlg.

Lok./lo- koreg. Rez. (n=31)	n	%	OP		$\downarrow$		OP + $\downarrow$		Zytostase ($\bar{x}6$ Zyklen)					
			n	%	n	%	n	%	n	%				
CR	-	-	CR	5°	50	CR	4°	40	CR	3°	37	CR	-	-
PR	-	-	PR	1 ⁺	10	PR	1 ⁺	10	PR	1 ⁺	13	PR	-	-
NC	-	-	NC	-	-	NC	1*	10	NC	-	-	NC	-	-
P	1	100	P	4 ^x	40	P	4 ^x	40	P	4 ^x	50	P	2	100
			$^{\circ}\bar{x}50\text{Mo}$		$^{\circ}\bar{x}49\text{Mo}$		$^{\circ}\bar{x}23\text{Mo}(14-29)$							
			20-103)		(42-80)									
			$^{+}23\text{ Mo}$		$^{+}6\text{ Mo}$		$^{+}12\text{ Mo}$							
			$\times 2\text{ FM}$		$\times 2\text{ FM}$		$\times 2\text{ FM}$							

III	keine Bhdg.	AC	OP + AC (x9Zyklen)	OE + AC (10Zyklen)	OP	OP + $\frac{f}{\sqrt{}}$ + Masterid
lok/ loko-	n %	n % (4Zyklen)	n %	n %	n %	n %
reg.	CR -	CR -	CR -	CR -	CR -	-
Rez+FM	PR -	PR -	PR 1 ⁺ 50	PR -	PR -	-
(n=7)	NC -	NC -	NC 1* 50	NC -	NC -	-
	P 1 100	P 1 100	P - -	P 1 100	P 1 100	P 1 100
			+3 Mo			
			*8 Mo			

IV

LK	n %
Metas	CR -
(n=2)	PR -
	NC 1* 50
	P 1 50
	* 63 Mo

V	OP	OP + $\frac{f}{\sqrt{}}$	OP + Nolvadex
2.Ca	n %	n %	CR n %
and.	CR 2° 100	CR 2° 67	CR 1° 100
Brust	PR -	PR -	PR -
(n=6)	NC -	NC -	NC -
	P -	P 1 33	P -
			° 43 Mo
	° x47Mo(34,59)	° x82Mo(72,91)	

Tabelle 6 Klinische Ergebnisse der Erstrezidive/Metastasen

4.9 Patientinnen mit Fernmetastasen (Gruppe I)

107 Patientinnen entwickelten nach der Primärbehandlung Fernmetastasen.

4.9.1 Patientinnen ohne weitere Behandlung nach Ablatio Patientencharakterisierung

N = 20

$\bar{x}$ Alter 59 J (21-82)

Menopausenstatus: 6 prä

14 post menopausal
Metastasierung: ossär: 8

pulmonal: 1

hepatisch: 5

ossär/pulmonal: 2

ossär/hepatisch: 2

ossär/cerebral: 1

pulmonal/cerebral: 1

$\bar{x}$ Intervall OP-Meta.: 23 Monate (2-92)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 17 Monate

Bei immerhin 20 Patientinnen (19 %) erfolgte trotz Fernmetastasierung keine weitere Behandlung nach Ablatio und Nachbestrahlung.

Die Gründe hierfür sind recht unterschiedlich. 7 Patientinnen lehnten eine Behandlung rundweg ab. Eine junge Frau zog die weitere Betreuung durch einen Heilpraktiker vor, und zwei weitere Frauen stellten sich nach Befundmitteilung auch auf telefonische bzw. schriftliche Bitte hin nicht mehr in der Tumornachsorge vor. Eine 66jährige Frau (JN 40553) nahm sich das Leben, als nach 8 Jahren Knochenmetastasen diagnostiziert wurden. Bei den übrigen 9 Patientinnen wurde wegen des fortgeschrittenen Alters und schlechten Allgemeinzustandes nicht weiter behandelt.

Im ersten Jahr nach Primärbehandlung (d.h. Ablatio und Nachbestrahlung, nur in einem Fall wurde wegen eines inoperablen

Befundes nur eine PE entnommen) starben 5 Patientinnen und zwar im Durchschnitt 5 Monate nach Diagnose der Metastasierung. Im zweiten Jahr waren es 7 Patientinnen nach durchschnittlich 10 Monaten, im dritten Jahr 3 nach durchschnittlich 22 Monaten und im vierten und fünften Jahr jeweils 2 Patientinnen nach durchschnittlich 27 bzw. 23 Monaten. Im achten Jahr p.o. nahm sich eine Frau selbst das Leben (s.o.!). Die Jahresangaben beziehen sich immer auf die Zeit nach Diagnosestellung der Metastasierung. Es zeigt sich hier eine durchschnittliche Überlebenszeit von 17 Monaten bei den Patientinnen, die trotz Metastasierung nicht weiter behandelt wurden.

4.9.2 AC als erster Behandlungsversuch

Ebenfalls 20 Patientinnen wurden mit AC behandelt.

Patientencharakterisierung

N = 20

$\bar{x}$ Alter 54 Jahre (32-78)

Menopausenstatus: 9 prä

11 post menopausal

Metastasierung: ossär: 8

pulmonal/pleural: 3

hepatisch: 1

cutan: 1

ossär/pulmonal: 3

ossär/hepatisch: 4

$\bar{x}$ Zyklen: 9

$\bar{x}$ Intervall OP-Meta.: 28 Monate (7-60)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 25 Monate

9 Patientinnen, die mit AC behandelt wurden, sind schon im Stadium M₁ aufgenommen worden; d.h. das Mammakarzinom hatte schon zum Zeitpunkt der Erstbehandlung Fernmetastasen gesetzt. Bei den übrigen 11 handelt es sich um Patientinnen mit hohem Krankheitsrisiko, da das postoperative metastasenfreie Intervall nur ca. 1 Jahr betrug und/oder multiple

Metastasen diagnostiziert wurden.

Σ	CR	PR ($\bar{x}$ 10Mo)	NC ($\bar{x}$ 9Mo)	P
20	-	3 (15%)	4 (20%)	13 (65%)

Eine komplette Remission konnte in dieser Gruppe nicht registriert werden, wohl aber 3 partielle Remissionen, was 15 % entspricht, mit einer durchschnittlichen Dauer von 10 Monaten. Die partiellen Remissionen finden sich bei einer Patientin mit multiplen ossären Metastasen und zwei Patientinnen mit gemischten Fernmetastasen (ossär u. pulmonal) (s.unten).

Im ersten Fall betrug die Remissionsdauer 11 Monate, in den beiden anderen Fällen (ossär-viszerale Metastasierung) 15 und 4 Monate.

Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen ($13 \hat{=} 65\%$) kam es aber auch unter Behandlung mit AC zur Progressio. 4 Patientinnen (20 %) zeigten einen stationären Krankheitsverlauf über durchschnittlich 9 Monate. Die mediane Überlebenszeit in der Gesamtgruppe liegt bei 25 Monaten.

Tumorsprechen in Beziehung zum Metastasierungstyp

	ossär	pulm./ pleural	kutan	hepat.	oss./ pulm.	oss./ hepat.
CR	-	-	-	-	-	-
PR	1	-	-	-	2	-
NC	2	1	-	-	-	1
P	5	2	1	1	1	3
Σ	8	3	1	1	3	4

(Bei der Pat. mit kutaner Metastasierung erfolgte die Behandlung z.T. im Ausland!)

4.9.3 CMF als erster Behandlungsversuch

Das Bonadonna-Schema wurde mit einer durchschnittlichen Zyklenzahl von 5 bei 12 Patientinnen im ersten Behandlungsversuch angewandt.

3 Patientinnen befanden sich schon bei der Primärbehandlung im Stadium M₁.

Patientencharakterisierung

N = 12

$\bar{x}$ Alter 60 Jahre (44-69)

Menopausenstatus: 4 prä

8 post menopausal

Metastasierung: ossär: 7

Peritonealcarcinose: 1

ossär/pulmonal: 3

pulmonal/kutan: 1

$\bar{x}$ Zyklen: 5

$\bar{x}$ Intervall OP-Meta.: 19 Monate (6-61)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 27 Monate

Auch in der Gruppe der mit CMF Behandelten kann keine komplette Remission registriert werden, wohl aber eine partielle Remission von 7 Monaten Dauer. Es handelt sich hier um eine 55jährige Patientin mit Knochen- und Lungenmetastasen, die 26 Monate nach Ablatio aufgetreten waren. (JN 40932)

Die Behandlungsergebnisse:

Σ	CR	PR (7Mo)	NC ($\bar{x}$ 18Mo)	P
11	-	1 (8%)	2 (17%)	9 (75%)

Ein no change mit 11 bzw. 26 Monaten Dauer konnte bei zwei Patientinnen mit Knochenmetastasen erreicht werden.

Tumoransprechen in Beziehung zum Metastasierungstyp

	ossär	peritoneal	oss./pulm.	pulm./cutan
PR	-	-	1	-
NC	2	-	-	-
P	5	1	2	1
Σ	7	1	3	1

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei den mit CMF behandelten Patientinnen liegt bei 27 Monaten. Sie weicht somit nicht nennenswert von der der mit AC behandelten Patientinnen ab.

4.9.4 Nolvadex als erster Behandlungsversuch

14 Patientinnen wurden mit Nolvadex behandelt. Zwei von ihnen befanden sich in der Prämenopause, die übrigen 12 in der Postmenopause. In dieser Behandlungsgruppe liegt die Ansprechrate bei 14 %, wobei zwei komplette und eine partielle Remission zu vermerken sind. Eine Patientin befand sich im Stadium M₁. Bei ihr kam es auch unter Nolvadex zur Progressio. Eine Patientin war 6 Jahre vor Diagnose des Mammakarzinoms wegen eines Collumkarzinoms bestrahlt worden, eine andere 2 Monate vorher wegen eines Corpuskarzinoms. In beiden Fällen lagen jedoch keinerlei Hinweise auf diesbezügliche Rezidive vor.

Patientencharakterisierung

N = 14

$\bar{x}$ Alter 67 Jahre (42-82)

Menopausenstatus: 2 prä

12 post menopausal

Metastasierung: ossär: 6

pulmonal/pleural: 5

kutan: 1

ossär/pulmonal: 1

ossär/hepatisch: 1

$\bar{x}$ Behandlungsdauer: 17 Monate
 $\bar{x}$ Intervall OP-Meta.: 28 Monate (2-69)
 $\bar{x}$ Überlebenszeit: 23 Monate

Σ	CR ($\bar{x}$ 45Mo)	PR (6Mo)	NC ($\bar{x}$ 8Mo)	P
14	2 (14%)	1 (7%)	2 (14%)	9 (64%)

Bei einer Patientin mit CR waren 2 Monate nach Ablatio Knochenmetastasen aufgetreten, die unter Nolvadex nach 5 Monaten nicht mehr nachzuweisen waren.¹⁾ Die zweite Patientin mit kompetter Remission war mit 66 Jahren im Tumorstadium pT₁N₀ operiert und nachbestrahlt worden. Nach 64 Monaten waren im Röntgenbild und Computertomogramm Lungenmetastasen diagnostiziert und über 12 Monate dann mit Nolvadex behandelt worden. Nach 6 Monaten waren die Lungenmetastasen nicht mehr nachzuweisen. Dauer der kompletten Remission 39 Monate.²⁾ Ebenfalls um Metastasierung der Lunge handelt es sich bei der 82jährigen Patientin mit partieller Remission über 6 Monate. Bei 2 Patientinnen wurde ein no change von 6 bzw. 10 Monaten Dauer erreicht. Jedoch bei 64 % der mit Nolvadex behandelten Frauen kam es zur Progressio. Die mittlere Überlebenszeit nach Metastasierung beträgt 23 Monate.

Tumoransprechen in Beziehung zum Metastasierungstyp

	ossär	pulm./pleur.	kutan.	oss./pulm.	oss./hepat.
CR	1	1	-	-	-
PR	-	1	-	-	-
NC	2	-	-	-	-
P	3	3	1	1	1
Σ	6	5	1	1	1

1) (JN 41230)

2) (JN 35204)

4.9.5 Gestagene als erster Behandlungsversuch

Nur 4 Patientinnen erhielten im ersten Behandlungsversuch Gestagene; 2 von ihnen in Bad Trissl.

In einem Fall, bei einer M₁-Patientin, kam es zum no change, bei den übrigen 3 Patientinnen zur Progressio.

Patientencharakterisierung

N = 4

$\bar{x}$ Alter 56 Jahre (41-64)

Menopausenstatus: 1 prä
3 post menopausal

Metastasierung: pulmonal: 1
hepatisch: 1
ossär/pulmonal: 1
ossär/cerebral: 1

$\bar{x}$ Behandlungsdauer: 7 Monate

$\bar{x}$ Intervall OP-Meta.: 22 Monate (19-29)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 13 Monate

Σ	CR	PR	NC (6Mo)	P
4	-	-	1	3

Die Patientin, bei der ein no change für 6 Monate erreicht werden konnte, befand sich in der Postmenopause und litt an Lungenmetastasen. Sie erhielt 500 mg Clinovir/die. (JN 39651)
Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt in dieser Gruppe nur 13 Monate.

4.9.6 Ovariectomie bzw. Radiomenolyse als erster Behandlungsversuch

Bei 8 Patientinnen, davon einer im Stadium M₁, wurde eine operative Kastration bzw. eine Radiomenolyse vorgenommen. In zwei Fällen handelt es sich um Patientinnen, die selbst

als erste ihre Knochenmetastasen "diagnostiziert" hatten.

Patientencharakterisierung

N = 8

$\bar{x}$ Alter: 44 Jahre (36-53)

Metastasierung: ossär: 5

pulmonal: 2

hepatisch: 1

$\bar{x}$ Intervall OP - Meta.: 26 Monate (6-56)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 24 Monate

Während eine Patientin nur wenige Tage nach der Radiomenolyse starb, kam es bei einer anderen Patientin, ebenfalls nach Radiomenolyse, zu einer partiellen Remission für 25 Monate. In beiden Fällen handelt es sich um Patientinnen mit Knochenmetastasen. (JN 42462, 37869)

Σ	CR	PR (25Mo)	NC	P
8	-	1	-	7

Tumoransprechen in Beziehung zum Metastasierungstyp

	ossär	pulm.	hepat.
PR	1	-	-
NC	-	-	-
P	4	2	1
Σ	5	2	1

Die durchschnittliche Überlebenszeit in dieser Gruppe weicht mit 24 Monaten kaum von der in Gruppen mit anderer Behandlung ab.

4.9.7 Operation als erster Behandlungsversuch

Bei 12 Patientinnen wurde versucht, die Metastasen durch Operation zu beseitigen. In zwei Fällen - eine Hautmetastase und eine Metastase in der anderen Mamma - wurde zusätzlich mit jeweils 4000 R bestrahlt.

Patientencharakterisierung

N = 12

$\bar{x}$ Alter: 54 Jahre (42-79)

Menopausenstatus: 8 prä

4 post menopausal

Metastasierung: andere Mamma: 6*

pulmonal: 2

cerebral: 2

kutan: 1

Schilddrüse: 1

$\bar{x}$ Intervall OP-Meta.: 44 Monate (4-115)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 33 Monate

* (gleiche Histologie wie Primärtumor!)

Die Ansprechrate liegt mit 42 % in dieser Gruppe mit Abstand am höchsten. Unter den 12 Patientinnen kam es bei 5 zur kompletten Remission mit einer durchschnittlichen Dauer von 32 Monaten. Erreicht wurde dieses gute Ergebnis bei 2 Patientinnen mit Lungenmetastasen (CR 7 und 25 Monate) durch Segmentresektionen und bei 3 Patientinnen mit Metastasen in der anderen Mamma (CR 35, 44, 46 Monate) durch Ablatio. Bei den drei letzteren war die durchschnittliche Dauer der Remission im Mittel um 26 Monate länger als bei den beiden Patientinnen mit Lungenmetastasen (42:16 Monate).

Σ	CR ($\bar{x}$ 32Mo)	PR	NC	P
12	5 (42%)	-	-	7 (58%)

Tumoransprechen in Beziehung zum Metastasierungstyp

	and. Mamma	pulm.	cerebral	kutan	Schilddrüse
CR	3	2	-	-	-
P	3	-	2	1	1
Σ	6	2	2	1	1

Die mediane Überlebenszeit liegt bei diesen Patientinnen bei 33 Monaten.

4.9.8 Bestrahlung als erster Behandlungsversuch

Bei 10 Patientinnen erfolgte primär eine Bestrahlung der Metastasen mit durchschnittlich 3500 R. Es sind in dieser Gruppe immerhin eine partielle Remission von 11 Monaten Dauer und zwei no change Stadien mit einer durchschnittlichen Dauer von 7 Monaten zu registrieren.

Patientencharakterisierung

N = 10

$\bar{x}$ Alter: 59 Jahre (40-73)

Menopausenstatus: 4 prä
6 post menopausal

Metastasierung: ossär: 4
pulmonal/pleural: 1
ossär/pulmonal: 1
ossär/hepatisch: 3
kutan/pleural: 1

$\bar{x}$ Intervall OP - Meta.: 22 Monate (3-67)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 14 Monate

Σ	CR	PR (11Mo)	NC ($\bar{x}$ 7Mo)	P
10	-	1	2	7

Tumoransprechen in Beziehung zum Metastasierungstyp

	ossär	pulm./pleur.	oss./pulm.	oss./hepat.	kutan/pleur.
CR	-	-	-	-	-
PR	1	-	-	-	-
NC	2	-	-	-	-
P	1	1	1	3	1
Σ	4	1	1	3	1

Die Patientin mit gleichzeitig bestehender pulmonaler und ossärer Metastasierung war 10 Monate zuvor wegen eines Parotistumors operiert worden. Es bestand histologisch kein Zusammenhang zum Mammakarzinom.

Eine Patientin befand sich schon bei Primärbehandlung im Stadium M₁.

Die durchschnittliche Überlebenszeit in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen ist mit 14 Monaten deutlich kürzer als in den anders behandelten Gruppen.

4.9.9 Sonstige

7 weitere Patientinnen wurden auswärts behandelt. Zwei von ihnen erhielten eine Zytostasebehandlung nach dem Cooper-Schema, eine Patientin eine adriamycinhaltige Kombination, zwei weiteren Patientinnen wurde Masterid verabreicht und jeweils eine weitere Patientin erhielt Proresid bzw. Progyñon. In allen 7 Fällen kam es zur Progressio.

4.10.1 AC als zweiter Behandlungsversuch

7 Patientinnen, bei denen es nach dem ersten Behandlungsversuch zur Progressio gekommen war, erhielten AC im zweiten Behandlungsversuch. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5 Zyklen. Zwei Patientinnen waren mit durchschnittlich 7 Zyklen CMF vorbehandelt, eine mit 6 Zyklen AC. Drei Frauen waren vorher bestrahlt worden und eine hatte auswärts Masterid erhalten. Bei allen 7 Patientinnen handelte es sich um Knochenmetastasen.

Patientencharakterisierung

N = 7

$\bar{x}$ Alter: 53 Jahre (38-69)

$\bar{x}$ Zyklen AC: 5

Metastasierung: ossär: 7

Vorbehandlung: Zytostase: 3

↓ : 3

Masterid: 1

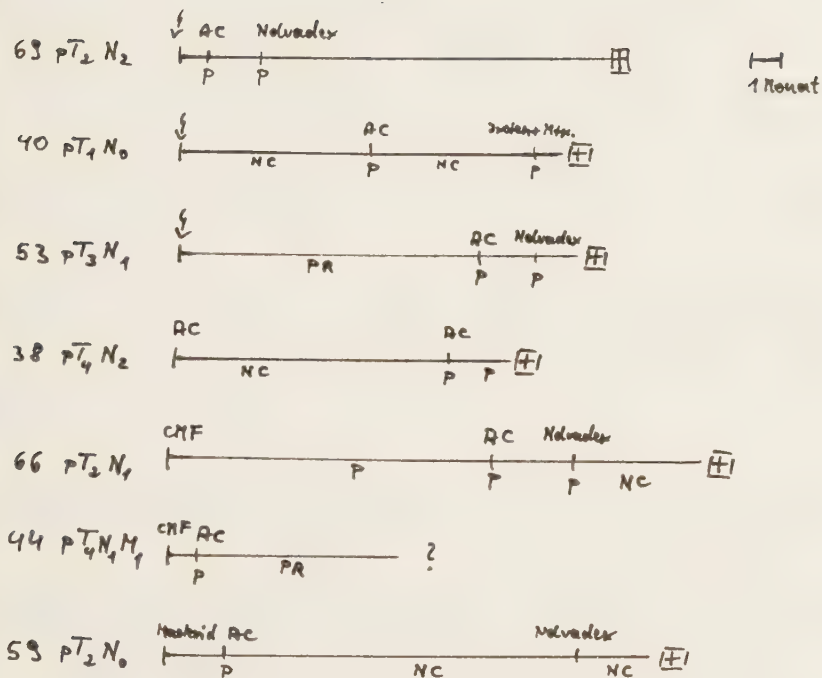
$\bar{x}$ Überlebenszeit: 26 Monate

nach Zweitbehandlung

Das Ergebnis der Behandlung

Σ	CR	PR (7Mo)	NC ($\bar{x}$ 9Mo)	P
7	-	1	2	4

Die Patientin mit der partiellen Remission war mit CMF vorbehandelt. Die Teilremission konnte über 7 Monate beobachtet werden, dann ist die Patientin leider verschollen, so daß wir über den weiteren Krankheitsverlauf keine Aussagen machen können. Die beiden Patientinnen mit no change-Stadium (12 und 6 Mo) waren mit Masterid (ausw.) vorbehandelt bzw. bestrahlt worden. Die mittlere Überlebenszeit nach Sekundärbehandlung der Metastasen mit AC beträgt 26 Monate.



4.10.2 CMF als zweiter Behandlungsversuch

Im zweiten Behandlungsversuch erhielten 9 Patientinnen Zytostase nach Bonadonna; im Durchschnitt 10 Zyklen. 6 von ihnen hatten zuvor im Schnitt 10 Zyklen AC erhalten, zwei durchschnittlich 26 Monate lang Nolvadex und eine Patientin war vorher bestrahlt worden.

Patientencharakterisierung

$$N = 9$$

$$\bar{x} \text{ Alter: } 58 \text{ Jahre (41-74)}$$

$$\bar{x} \text{ Zyklen CMF: } 10$$

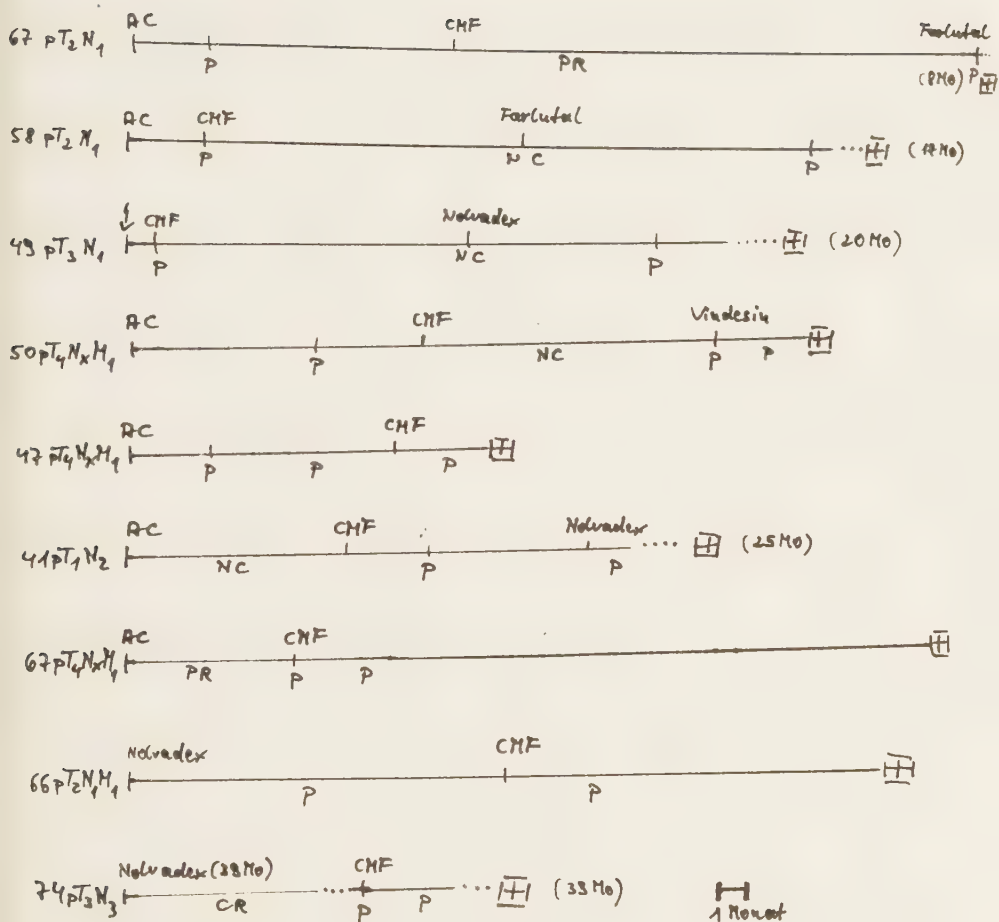
Metastasierung: ossär: 7
pulmonal: 1
kutan: 1
Vorbehandlung: Zytostase: 6
Nolvadex: 2
⚡ : 1

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 18 Monate
nach Zweitbehandlung

Σ	CR	PR (20Mo)	NC ($\bar{x}$ 16Mo)	P
9	-	1	3	5

Auch hier kam es in einem Fall zur partiellen Remission.
Es handelt sich um eine Patientin mit Lungenmetastasen, die mit AC vorbehandelt war und unter 20 Zyklen CMF eine partielle Remission von 20 Monaten Dauer erreichte.¹⁾ Ein no change-Stadium trat bei 3 Patientinnen mit Knochenmetastasen ein (26, 12, 11Mo). Bei 5 Patientinnen kam es zur Progressio. Die mediane Überlebenszeit liegt in dieser Gruppe bei 18 Monaten.

1) (JN 41730)



4.10.3 Nolvadex als zweiter Behandlungsversuch

Ebenfalls 9 Patientinnen erhielten Nolvadex über einen Zeitraum von 1 - 32 Monaten. 4 Patientinnen waren mit CMF, 2 mit AC vorbehandelt worden. Eine 76jährige Patientin mit Lungen-

metastasen hatte unter Nolvadex Leber- und Knochenmetastasen entwickelt. Bei ihr wurde die Dosis verdoppelt. Jeweils eine Patientin war zuvor operiert und bestrahlt bzw. ovariectomiert worden.

Patientencharakterisierung

N = 9

$\bar{x}$ Alter: 58 Jahre (32-78)

$\bar{x}$ Behandlungsdauer: 11 Monate

Menopausenstatus: 3 prä
6 post menopausal

Metastasierung: ossär: 4
kutan: 1

Peritonealcarzinose: 1
ossär/cerebral: 1

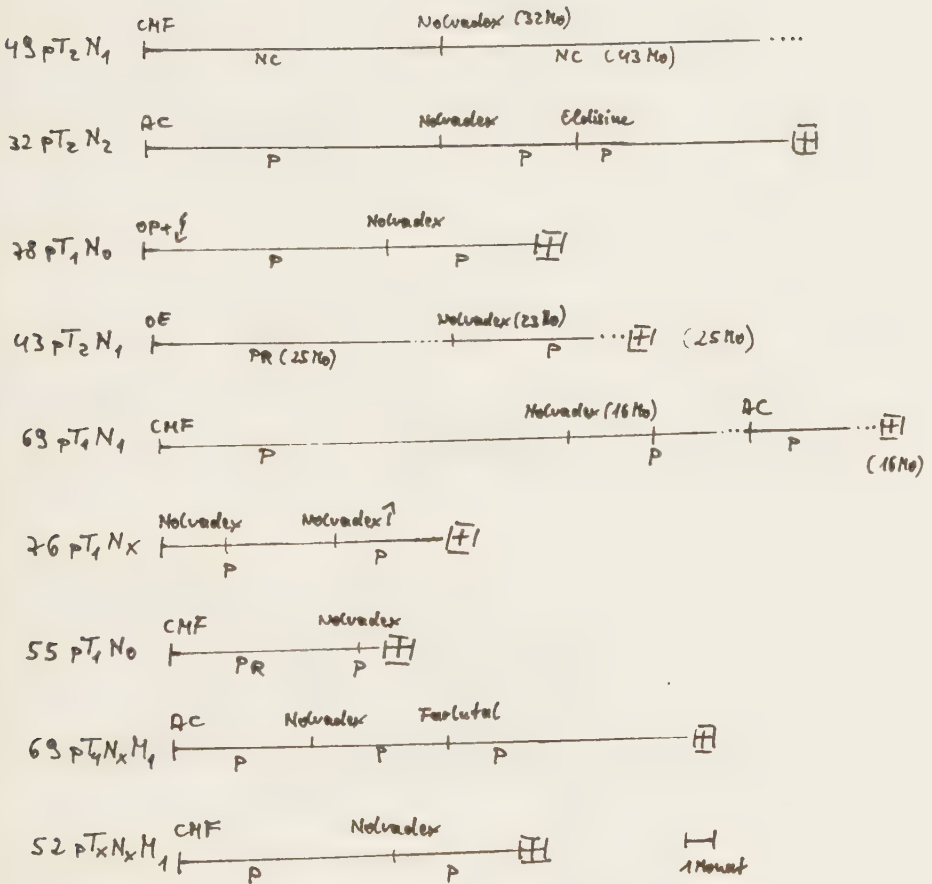
Vorbehandlung: Zytostase: 6
Nolvadex: 1
OP + $\downarrow$: 1
OE : 1

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 18 Monate
nach Zweitbehandlung

Σ	CR	PR	NC (43Mo)	P
9	-	-	1	8

Ein 43 Monate andauerndes no change-Stadium ist hier zu registrieren bei einer 52jährigen Patientin mit Knochenmetastasen, die mit 8 Zyklen CMF vorbehandelt war¹⁾. Bei den übrigen Frauen kam es zur Progressio. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 18 Monate.

1) (JN 40089)



4.10.4 Ixoten + Methotrexat als zweiter Behandlungsversuch

3 Patientinnen wurden wegen ihrer Fernmetastasen im zweiten Behandlungsversuch mit der Kombination Ixoten und Methotrexat behandelt. Zwei von ihnen hatten zuvor durchschnittlich 7 Zyklen AC erhalten, eine war ovariectomiert worden.

Patientencharakterisierung

N = 3

$\bar{x}$ Alter: 57 Jahre (41-69)

$\bar{x}$ Behandlungsdauer: 8 Monate

Metastasierung: ossär: 1

pulmonal: 1

ossär/hepatisch: 1

Vorbehandlung: Zytostase: 2

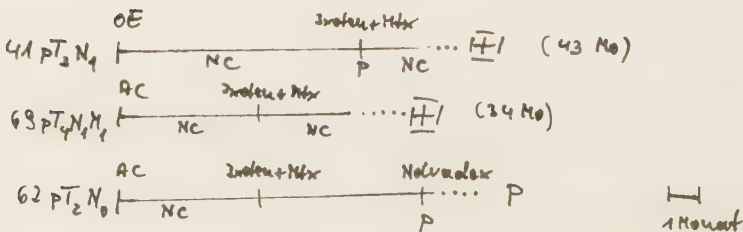
OE: 1

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 39 Monate

Σ	CR	PR	NC ($\bar{x}$ 9 Mo)	P
3	-	-	2	1

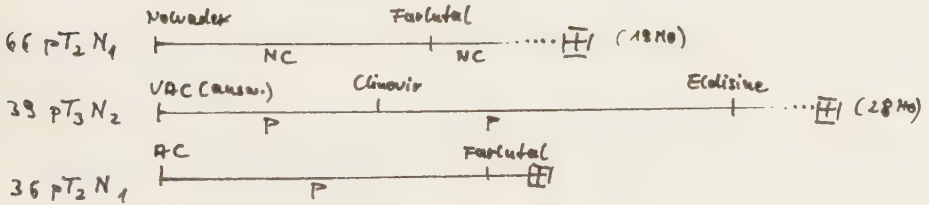
Hier kam es in zwei Fällen zum no change-Stadium für 13 bzw. 6 Monate. Eine dieser beiden Patientinnen hatte Knochenmetastasen und war zuvor ovariectomiert worden, die andere wies Knochen- und Lebermetastasen auf und hatte vorher AC erhalten.

Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt in dieser Gruppe bei 39 Monaten und damit relativ hoch.



4.10.5 Gestagene als zweiter Behandlungsversuch

Bei ebenfalls nur 3 Patientinnen wurden Gestagene im zweiten Behandlungsversuch eingesetzt. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 8 Monate.



Patientencharakterisierung

N = 3

$\bar{x}$ Alter: 47 Jahre (36-66)

$\bar{x}$ Behandlungsdauer: 8 Monate

Menopausenstatus: 2 prä
1 post menopausal

Metastasierung: ossär: 2
ossär/pulmonal: 1

Vorbehandlung: Zytostase: 2
Nolvadex: 1

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 20 Monate

Σ	CR	PR	NC (18 Mo)	P
3	-	-	1	2

Ein no-change-Stadium von 18 Monaten Dauer ist zu verzeichnen bei einer 66jährigen Patientin mit Knochenmetastasen, die zuvor 10 Monate lang Nolvadex erhalten hatte. (JN 40426)

Die mediane Überlebenszeit beträgt 20 Monate.

4.10.6 Sonstige

Eldisine und Vindesin wurden nach Vorbehandlung mit AC bei jeweils einer Patientin ohne Erfolg eingesetzt. Zwei weitere Patientinnen mit Fernmetastasen erhielten auswärts VAC und drei andere wurden - ebenfalls auswärts - nach dem Cooper-Schema behandelt.

4.11 Dritter Behandlungsversuch

7 Patientinnen erhielten 7-18 Monate lang ($\bar{x}$ 13 Mo) Nolvadex. Sie hatten ein Durchschnittsalter von 57 Jahren (41-69), litten bis auf eine Patientin mit Lungenmetastasen alle unter Knochenmetastasen und waren alle zytostatisch vorbehandelt.

Bei 3 Patientinnen mit Knochenmetastasen konnte ein no change-Stadium erreicht werden, während es bei den übrigen 4 Frauen zur Progressio kam.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt noch 19 Monate.

Die zweitlängste Überlebenszeit, nämlich 16 Monate, erreichte eine mit 5 Zyklen AC behandelte Frau. Sie hatte Knochenmetastasen und lebte noch 5 Monate im no change-Stadium. Vorbehandelt war sie mit CMF und Nolvadex.

Eine 42jährige Patientin mit Lungenmetastasen starb 9 Monate nach CMF Behandlung über 3 Monate. Vorbehandelt war sie mit Nolvadex und FAC.

Mit 11 Zyklen Ixoten + Methotrexat - nach Bestrahlung und Behandlung mit AC - überlebte eine 40 Jahre alte Patientin mit Knochenmetastasen noch 13 Monate.

Bei den 3 mit Gestagenen behandelten Patientinnen liegt die mittlere Überlebenszeit bei nur 9 Monaten. Es handelt sich um zwei Patientinnen mit Knochen- und eine mit Lungenmeta-

stasen, die im Durchschnitt 7 Monate behandelt wurden. Das durchschnittliche Alter liegt bei 65 Jahren und die Vorbehandlung war auch hier zytostatisch.

Zwei 35 Jahre alte Frauen mit Knochenmetastasen erhielten Eldisine und eine 50jährige, ebenfalls mit Knochenmetastasen Vindesin. Die beiden erstgenannten erreichten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 11 Monaten während diese bei der mit Vindesin behandelten Patientin nur 3 Monate betrug. Diese Patientinnen waren mit AC und Nolvadex bzw. AC und CMF vorbehandelt.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Patientinnen mit Fernmetastasen, die bereits die dritte Behandlung erleben, beträgt nur noch 14 Monate.

4.12 Patientinnen mit lokalem bzw. lokoregionalem Rezidiv (Gruppe II)

Bei 31 Patientinnen trat nach der Primärbehandlung ein lokales/lokoregionales Rezidiv auf.

4.12.1 Operation

Patientencharakterisierung

N = 10

$\bar{x}$ Alter: 57 Jahre (28-79)

Menopausenstatus: 4 prä
6 post menopausal

$\bar{x}$ Intervall OP-Rezidiv: 19 Monate (8-58)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 36 Monate

8 Patientinnen wurden wegen ihres lokalen/lokoregionalen Rezidivs operiert. Bei 3 Frauen führte diese Behandlung zur kompletten Remission von durchschnittlich 52 Monaten, bei

einer zur partiellen Remission für 23 Monate. Ein no change-Stadium ist in dieser Gruppe nicht zu registrieren. Bei 4 Patientinnen kam es zur Progressio, davon in zwei Fällen zur Fernmetastasierung in die Knochen.

2 weitere Patientinnen, 28 und 38 Jahre alt, wurden operiert und zytostatisch behandelt. Sie erhielten durchschnittlich 9 Zyklen CMF. In beiden Fällen kam es zur kompletten Remission für 45 bzw. 50 Monaten Dauer.

Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 36 Monate.

Σ	CR ($\bar{x}$ 50Mo)	PR (23Mo)	NC	P
10	5	1	-	4

Die Ansprechrate liegt in dieser Gruppe bei 60 %.

4.12.2 Bestrahlung

Patientencharakterisierung

N = 10

$\bar{x}$ Alter: 52 Jahre (32-80)

Menopausenstatus: 4 prä

6 post menopausal

$\bar{x}$ ⚡ Dosis: 4000 R

$\bar{x}$ Intervall OP-Rezidiv: 16 Monate (4-39)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 35 Monate

Bei 10 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 52 Jahren wurde das lokale bzw. lokoregionale Rezidiv bestrahlt. Die Strahlendosis betrug 4000 R, nur in einem Fall mußte bei 3000 R abgebrochen werden wegen einer Strahlenpneumonitis.

Es kam bei 4 Patientinnen zu einer kompletten Remission von durchschnittlich 49 Monaten (17-80Mo), wobei die Patientin mit der reduzierten Strahlendosis in diese Gruppe gehört. Eine Patientin hatte zusätzlich 1 Jahr lang Nolvadex erhal-

ten. Bei einer 80jährigen Patientin konnte eine partielle Remission von 6 Monaten erreicht werden und bei einer 62jährigen ein no change für 5 Monate. In allen 4 Fällen mit Progressio kam es zur Fernmetastasierung; bei 3 Patientinnen in die Knochen und bei einer in die verbliebene Mamma. Eine Patientin mit späteren Knochenmetastasen hatte - ohne Erfolg - zusätzlich 3 Zyklen CMF erhalten.

Die Ansprechrate bei den bestrahlten Lokalrezidiven beträgt 60 %.

Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 35 Monaten.

Σ	CR ($\bar{x}$ 49Mo)	PR (6Mo)	NC (5Mo)	P
10	4	1	1	4

4.12.3 Operation und Bestrahlung

Patientencharakterisierung

N = 8

$\bar{x}$ Alter: 61 Jahre (47-74)

Menopausenstatus: 3 prä

5 post menopausal

$\bar{x}$ Intervall OP-Rezidiv: 21 Monate (7-35)

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 30 Monate

Bei 8 Patientinnen wurde operiert und bestrahlt. Damit wurde eine Ansprechrate von 50 % erreicht. Die mittlere Strahlendosis betrug 4000 R (3500 - 4250 R).

Bei 3 Patientinnen kam es für durchschnittlich 23 Monate zur kompletten Remission, bei einer weiteren für 1 Jahr zur partiellen Remission. Von den 4 Frauen mit Progressio wiesen 2 Fernmetastasen auf (andere Mamma bzw. Lunge).

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 30 Monate.

Σ	CR ($\bar{x}$ 23Mo)	PR (12Mo)	NC	P
8	3	1	-	4

4.12.4 Zytostase:

Ohne Erfolg wurden 2 Patientinnen bei lokalem bzw. lokoregionalem Rezidiv zytostatisch behandelt. Eine Patientin erhielt 10 Zyklen AC, die andere 3 Zyklen CMF. In beiden Fällen wurden bald multiple Fernmetastasen festgestellt.

4.12.5 Sonstige

Eine 80jährige Patientin mit lokoregionalem Rezidiv verweigerte die Behandlung. Es kam zur Progressio in Form eines Lokalrezidivs.

4.13 Patientinnen mit Fernmetastasen und lokalem/loko-regionalem Rezidiv (Gruppe III)

Bei 7 Patientinnen wurden gleichzeitig sowohl Fernmetastasen als auch lokale/lokoregionale Rezidive diagnostiziert.

Patientencharakterisierung

$$N = 7$$

Alter: 57 Jahre (45-73)

Menopausenstatus: 3 prä
4 post menopausal

Metastasierung: ossär: 4
pulmonal: 2
andere Mamma: 1
(gleiche Histologie
wie Primärtumor)

$\bar{x}$ Intervall OP-Meta/Rez.: 13 Monate

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 15 Monate

Eine 73jährige Patientin mit Lokalrezidiv und Lungenmetastase lehnte eine Behandlung ab. Es kam zu einer foudroyanten Progressio lokal und zusätzlichen Knochenmetastasen. Die Patientin verstarb nach 16 Monaten. Eine zweite Patientin (48

Jahre) mit Lungenmetastasen wurde ovariectomiert und erhielt 10 Zyklen AC. Auch hier kam es sowohl lokal als auch pulmonal zur Progressio und die Patientin verstarb nach 21 Monaten. Bei ihr waren die Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Abtatio schon bekannt und das Lokalrezidiv entwickelte sich 2 Wochen post operationem.

Bei zwei der vier Patientinnen mit Knochenmetastasen wurde das lokale/lokoregionale Rezidiv operiert und zusätzlich mit 6 bzw. 12 Zyklen AC behandelt. Im ersten Fall kam es für 3 Monate zur partiellen Remission der Knochenmetastasen und im zweiten Fall für 8 Monate zum no change. (JN 41998,42605) Eine Patientin (59 Jahre) erhielt 4 Zyklen AC, aber zeigte sowohl lokal als auch ossär Progressio. Die vierte Patientin (52 Jahre) mit Knochenmetastasen wurde lokal operiert und bestrahlt und erhielt zusätzlich Mestrid. Auch hier kam es zur Progressio.

Eine Patientin wies neben dem Lokalrezidiv auch eine Metastase in der verbliebenen Brust auf. Sie wurde sowohl lokal als auch an der anderen Mamma operativ behandelt, aber eine Progressio konnte nicht verhindert werden.

Der Behandlungserfolg bei Patientinnen mit gleichzeitig festgestelltem lokal/lokoregionalem Rezidiv und Fernmetastasen ist, wie man sieht, gering.

Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 15 Monate.

Σ	CR	PR (3Mo)	NC (8Mo)	P
7	-	1	1	5

4.14 Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (Gruppe IV)

2 Patientinnen entwickelten im Mittel 24 Monate nach der Primärbehandlung supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen. Sie waren 36 und 70 Jahre alt. Beide wurden mit 4000 R bestrahlt. Bei der jüngeren Patientin kam es zur Progressio

in Form von mediastinalen Lymphknoten, bei der älteren dagegen zum no change-Stadium für 63 Monate.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei diesen beiden Patientinnen beträgt 42 Monate.

Σ	CR	PR	NC (63Mo)	P
2	-	-	1	1

4.15 Patientinnen mit Zweitkarzinom der anderen Mamma (Gruppe V)

Bei 6 Patientinnen entwickelte sich ein Zweitkarzinom in der verbliebenen Mamma.

Bei diesen Patientinnen ist die Ansprechrates mit 83 % (!) mit Abstand am höchsten.

Patientencharakterisierung

N = 6

$\bar{x}$ Alter: 56 Jahre (34-75)

Menopausenstatus: 2 prä

4 post menopausal

Diagnose: 2 klinisch

4 Mammographie

TU-Stadium: 5pT₁N₀

2.Ca

1pT₁N₁

$\bar{x}$ Intervall OP-Zweitca.: 19 Monate

$\bar{x}$ Überlebenszeit: 68 Monate

Nur in einem Fall kam es zur Progressio durch Entwicklung einer Lebermetastase. Bei den übrigen 5 Patientinnen sind komplette Remissionen für durchschnittlich 60 Monate (34-91 Mo) zu verzeichnen! 3 Patientinnen wurden operiert und bestrahlt mit 4000 R, 2 nur operiert und eine erhielt adjuvant zur operativen Behandlung Nolvadex über 24 Monate. Die Patientin mit Progressio (sie war nur operiert worden) ist die einzige mit Befall der axillären Lymphknoten!

Die mediane Überlebenszeit beträgt 68 Monate.

Σ	CR ($\bar{x}$ 60Mo)	PR	NC	P
6	5	-	-	1

4.16 Durchschnittliche Überlebenszeit und Ansprechrate insgesamt

Bei den in den Jahren 1973 - 1982 in der 1.Frauenklinik der Universität München wegen eines metastasierenden Mammakarzinoms behandelten Patientinnen ist mit 68 Monaten die längste durchschnittliche Überlebenszeit festzustellen bei den Patientinnen mit einem Zweitkarzinom in der anderen Mamma. Es folgen in absteigender Reihenfolge die Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (42 Mo), Patientinnen mit lokalem bzw. lokoregionalem Rezidiv (34 Mo), dann die Patientinnen mit Fernmetastasen (23 Mo) und schließlich die Patientinnen mit Fernmetastasen und lokalem/lokoregionalem Rezidiv (15 Mo).

Exakt gemittelt ergibt sich für alle bei uns behandelten Patientinnen, unabhängig vom Metastasierungstyp eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten nach Auftreten der Metastasen. (Nicht berücksichtigt sind hierbei z.B. die 20 Patientinnen mit Fernmetastasen, bei denen nur die Primärbehandlung durchgeführt wurde, sowie alle die Frauen, die eine Behandlung ablehnten bzw. auswärts weiterbehandelt wurden.)

Vergleicht man die durchschnittliche Ansprechrate (i.e. CR, PR, NC) bei den verschiedenen Metastasierungstypen unabhängig von der Art der Behandlung, so liegen auch hier die Zweitkarzinome der gegenseitigen Mamma (mit 83%) an der Spitze, gefolgt von Lokalrezidiven (52%) und Lymphknotenmetastasen (50%). Die Werte für die Kombination von Lokalrezidi-

ven mit Fernmetastasen bzw. reine Fernmetastasen liegen bei 29 % bzw. 23 %. Dieses Ergebnis bleibt - abgesehen von der Gruppe der Lymphknotenmetastasen, die ganz herausfällt - im Prinzip unverändert, wenn man nur die kompletten und partiellen Remissionen betrachtet:

Zweitkarzinom der anderen Mamma 83 %, lokale/lokoregionale Rezidive 48 %, Lokalrezidive mit Fernmetastasen 14 % und reine Fernmetastasen 13 %. Bei den Fernmetastasen wurde nur der erste Behandlungsversuch berücksichtigt.

Zwei Patientinnen (1,3 %) sind verschollen.

Von den übrigen 151 Patientinnen unserer Untersuchung sind 118 (78,1 %) gestorben; 22 (66,7 %) leben ohne Rezidiv und 11 Patientinnen (33,3 %) leben mit Rezidiv bzw. Metastasen.

5. DISKUSSION

Die Tatsache, daß nicht mehr als 65 % der Patientinnen die Tumornachsorge regelmäßig nutzten, spricht unseres Erachtens gegen häufigere Nachuntersuchungen. Leonhardt (57) dagegen berichtet, daß von 200 Frauen 94,5 % die vorgeschriebenen Nachsorgetermine genauestens einhielten. Die Gründe für die relativ niedrige Zahl bei unseren Patientinnen sind wohl vielfältig. Vielen, vor allem älteren Frauen, ist der oft lange Weg in die Klinik beschwerlich, anderen sind die in ihren Augen häufigen, manchmal mit unvermeidlichen Wartezeiten verbundenen Arztbesuche lästig und zu zeitaufwendig - vor allem bei subjektivem Wohlbefinden. Groß ist sicher auch die Gruppe der Frauen, die einfach Angst hat, es könnte wieder ein Fortschreiten ihrer Krankheit festgestellt werden. Es ist also denkbar, daß sogar eher weniger Frauen als bisher die Tumornachsorge regelmäßig nutzen würden, wenn sie in kürzeren Abständen, als derzeit üblich, untersucht werden sollten. Auch, daß sich nur 11 % aller Patientinnen, vorzeitig mit Symptomen vorstellten, spricht gegen eine Verkürzung der Überwachungsintervalle. Die Frage, ob engmaschigere Kontrollen in der Tumornachsorge sinnvoll sind, d.h. ob dadurch Rezidive und Metastasen früher als bisher erkannt und damit erfolgreicher behandelbar werden, ist mit dieser Arbeit jedoch nicht zu beantworten. Wir verweisen aber hierzu auf eine derzeit noch laufende Studie von PD Lochmüller und OA Schneider an unserem Haus.

In einer von Pandya und Mitarbeitern (69) beschriebenen Gruppe von 175 Patientinnen wurden in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 30 Monaten 56 % der Rezidive bzw. Metastasen klinisch, 18 % durch die Patientinnen selbst, 14 % apparativ, 12 % durch Laboruntersuchungen diagnostiziert. In unserer Untersuchung stehen 7 % von sich aus mit Metastasen erschienenen Patientinnen 93 % gegenüber, bei denen durch Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge Metastasen festgestellt wurden. Damit werden Sinn und Nutzen dieser Untersu-

chungen eindeutig belegt. Dabei führten in 30 % die klinischen Untersuchungen und in weit mehr als der Hälfte der Fälle, nämlich in 63 % apparative Untersuchungen zur Diagnose. Eine Reduzierung dieser zum Teil aufwendigen und kostspieligen Untersuchungen erscheint uns daher nicht angebracht.

Über Sinn und Nutzen der Knochenszintigraphie als Routinebestandteil der Nachsorge gehen die Meinungen in der Literatur allerdings nach wie vor auseinander. Hölzel und Thieme (42) stellten anhand einer Modellrechnung fest, daß der prädiktive Wert der Skelettszintigraphie bei asymptomatischen Patientinnen bei nur knapp 7 % liegt. Perez und Mitarbeiter (71) lehnen Knochenscans als Routineuntersuchung ab, da bei ihren Patientinnen über 60 % mit mehr als zwei hot spots im Scan über 3 Jahre röntgenologisch metastasenfrei blieben und ferner Knochenmetastasen mit Scans nur sehr ungenau zu lokalisieren seien. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchung und der entsprechenden Laborwerte mit 5 Röntgenaufnahmen (Schädel, HWS, LWS, Becken, Thorax) 92 % der Knochenmetastasen aufgedeckt werden können. Allerdings wollen Sie diese Aufnahmen auch nicht als screening-Methode einsetzen, sondern nur bei Risikopatientinnen, also bei Frauen mit AP-Erhöhung oder etwa Knochenschmerzen. Auch Moneypenny und Mitarbeiter (61) fanden eine hohe Rate falsch positiver Knochenscans. 10 von 19 Frauen (53 %) mit positivem Scan und negativem Röntgenbild blieben für durchschnittlich 21 Monate frei von Metastasen. Bei 12 von 45 Frauen (27 %) dagegen fanden sich falsch negative Scans; d.h. im Röntgenbild waren eindeutig Metastasen nachweisbar. Nur bei insgesamt 15 % der Patientinnen zeigte das Scan vor anderen Methoden Metastasen an und zwar im Durchschnitt 5 Monate früher.

74 % der 119 Patientinnen mit positivem Scan, über die Schuster und Mitarbeiter (82) berichten, zeigten gleichzeitig klinische Symptome (74 % Knochenschmerzen, 45 % AP-Erhöhung, 27 % LDH-Erhöhung und 54 % β -GT-Erhöhung). Nur in 12 % der

Fälle wurden Knochenmetastasen durch Routinescans aufgedeckt. Dagegen geben Langhammer und Mitarbeiter (55) eine Sensitivität des Knochenscans von 99 % an und setzen sich daher für Routineszintigramme ein, ebenso wie Kim und Mitarbeiter (53), die vor allem den Nutzen frühzeitiger Erkennbarkeit der Knochenveränderungen betonen. Biersack (11) konnte nur bei 14 von 84 Patientinnen (17 %) Knochenmetastasen klinisch feststellen und bei Arnstein und Mitarbeitern (4) kam es bei nur 38 % und auch erst nach positivem Scan zu einer AP-Erhöhung. Jedoch gaben hier bei 18 von 23 Patientinnen (78 %) mit Knochenmetastasen Scans erste Hinweise. Die Ergebnisse in unserem Patientengut liegen mit 95 % apparativ (85% Scans, 15% Rö) und 5 % durch die Patientin festgestellten Knochenmetastasen weit darüber. Klinisch wurden reine Knochenmetastasen hier nicht diagnostiziert.

Innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärbehandlung traten bei unseren Patientinnen 73 % aller Rezidive bzw. Metastasen auf. Diese Zahl deckt sich mit Angaben in der Literatur (57, 60, 81, 87). Arnstein und Mitarbeiter (4) fanden 70 % der Knochen- und 61 % der Lebermetastasen in dieser Zeit, Fisher und Mitarbeiter (33) 80 % aller Zweitkarzinome der anderen Brust innerhalb 5 Jahren. Die vergleichbaren Werte bei unseren Patientinnen liegen bei 71 % für Knochenmetastasen und 83 % für Zweitkarzinome der anderen Mamma. Jeweils 100 % fanden wir in den ersten 3 Jahren nach OP bei Lymphknotenmetastasen, Lokalrezidiven in Verbindung mit Fernmetastasen sowie Hirn- und Lebermetastasen.

Die Ansprechrate (inclusive NC) bei Chemotherapie im ersten Behandlungsversuch beträgt bei Patientinnen mit Fernmetastasen 31 %, davon 15 % bei Knochenmetastasen und jeweils 8 % bei Lungenmetastasen und kombinierter Metastasierung (ossär + viszeral).

Die Werte liegen bei Hormontherapie bei 27 %, wovon 15 % auf Knochen- und 12 % auf Lungenmetastasen entfallen.

In der Gruppe der Patientinnen mit lokalem bzw. lokoregionalem Rezidiv kam es bei jeweils 60 % nach Operation bzw. Bestrahlung und bei 50 % nach kombinierter Behandlung (OP+ $\wedge$) zu Behandlungsfolgen.

Bei Lokalrezidiven in Kombination mit Fernmetastasen beträgt die Ansprechrate 28 % und bezieht sich auf Lokalrezidive zusammen mit Knochenmetastasen. Die Behandlung erfolgte durch Chemotherapie und lokal durch Operation.

Bei den supraclaviculären Lymphknotenmetastasen kam es nach Bestrahlung bei einer von 2 Patientinnen (50 %) zu einem immerhin langen no change-Stadium (mehr als 5 Jahre!).

Mit 83 % kompletten Remissionen liefern aber die Patientinnen mit einem Zweitkarzinom der anderen Brust den größten Behandlungserfolg.

Die durchschnittliche Überlebenszeit in den 5 verschiedenen Metastasierungsgruppen ist mit 68 Monaten am längsten in der Gruppe mit den meisten Remissionen, also bei Patientinnen mit einem Zweitkarzinom in der anderen Brust. Bei Frauen mit Lymphknotenmetastasen beträgt die mittlere Überlebenszeit 42 Monate und bei denen mit Lokal- bzw. Lokoregionalrezidiven noch 34 Monate. Bei der Mehrzahl unserer Patientinnen, nämlich der Gruppe derer, bei denen es zur Ausbildung von Fernmetastasen kam, beträgt sie dagegen nur noch 23 Monate. Das bedeutet, daß diese Frauen trotz intensiver, zum Teil unangenehmer und auch kostspieliger Behandlung (Zytostase!) im Durchschnitt nur 6 Monate länger leben, als diejenigen, deren Rezidive/Metastasen nicht behandelt wurden ($\bar{x}$ Überlebenszeit 17 Monate!). Bei den Patientinnen, bei denen gleichzeitig Fernmetastasen und Lokalrezidive bestehen, sinkt die mediane Überlebenszeit sogar auf nur 15 Monate ab. Auch hier handelt es sich wohlgerne um behandelte Patientinnen. Exakt gemittelt beträgt die Überlebenszeit unserer Patientinnen unabhängig vom Metastasierungstyp 27 Monate. Unterscheidet man nach den drei Diagnosegruppen (Pat., klinisch, apparativ), so ist auffallend, daß die durchschnittliche Überlebenszeit bei den Patientinnen, die selbst als erste ihre Metastasen feststellten, nur 17 Monate beträgt

und damit 15 Monate kürzer ist, als bei den durch Nachsorgeuntersuchungen festgestellten. Dieses Ergebnis war einerseits nicht zu erwarten, da sich alle 11 Patientinnen vorzeitig vorgestellt hatten und andererseits fast die Hälfte von ihnen Lokal- bzw. Lokoregionalrezidive aufwies, bei denen im gesamten Patientengut die mittlere Überlebenszeit bei immerhin 34 Monaten liegt. Die durchschnittlich längste Überlebenszeit zeigt sich bei klinisch festgestellten Rezidiven bzw. Metastasen, was für eine konsequente Tumornachsorge spricht.

Andererseits geht aus einer ECOG Studie (2) sowie einigen anderen Untersuchungen (20,31,44,89,98) hervor, daß die Behandlung zu unterschiedlichen Ansprechraten führt und eher einen Einfluß auf die weiteren Rezidive, nicht aber auf die Überlebenszeit hat. Weiterhin zeigen Patel und Mitarbeiter (99) in einer Retrospektive, die über 33 Jahre an fast 500 Frauen durchgeführt wurde, daß palliative Behandlung - egal welcher Art - die Überlebenszeit nicht entscheidend verlängern kann.

Auch unsere Ergebnisse bestätigen, daß wir in der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms trotz unterschiedlicher Ansätze (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, Hormone usw.) noch keine durchgreifenden Erfolge erzielen können.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 153 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach folgenden Gesichtspunkten analysiert:

- Wie wurde die Tumornachsorge von den Patientinnen genutzt?
- Wie wurden Rezidive bzw. Metastasen vorwiegend diagnostiziert?
- Wann traten erste Rezidive bzw. Metastasen auf?
- Wie sehen die Behandlungsergebnisse aus?
- Wie lang ist die durchschnittliche Überlebenszeit?

Es handelt sich bei den Patientinnen um die 153 Frauen, die in den Jahren 1973-1982 an der 1. Frauenklinik der Universität München am Mammakarzinom operiert worden sind, und in der Folgezeit wegen ihrer Rezidive und Metastasen in unserer Klinik behandelt wurden.

Die Tumornachsorge wurde von 65 % der Patientinnen regelmäßig genutzt, während 35 % nicht regelmäßig kamen.

Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchungen wurden 93 % der Metastasen bzw. Rezidive diagnostiziert und nur in 7 % der Fälle hatten Patientinnen selbst entsprechende Veränderungen bei sich festgestellt.

Die meisten Rezidive/Metastasen (73 %) traten innerhalb der ersten 3 postoperativen Jahre auf. Es gab aber auch einige Patientinnen, die erst nach 7-10 Jahren eine Metastasierung aufwiesen.

Die Behandlungsergebnisse zeigen in der Gruppe der Patientinnen mit Fernmetastasen im ersten Behandlungsversuch jeweils 9 % komplette und partielle Remissionen von $\bar{x}$ 39 bzw. $\bar{x}$ 12 Mo Dauer, 14 % no change ($\bar{x}$ 10 Mo) und 68 % Progressio. Im zweiten Behandlungsversuch gab es keine komplette Remission, aber bei 6 % der Patientinnen eine partielle Remission ($\bar{x}$ 13 Mo), bei 30 % no change ($\bar{x}$ 19 Mo) und bei 64 % kam es zur Progressio.

Bei der Behandlung der Lokalrezidive konnten in 43 % komplette Remissionen von $\bar{x}$ 40 Monaten Dauer, in 11 % partielle Re-

missionen mit einer durchschnittlichen Dauer von 13 Monaten und in 3 % ein no change von 5 Monaten erreicht werden. In 43 % der Fälle kam es trotz Behandlung zur Progressio.

Bei den Patientinnen, bei denen die Lokalrezidive mit Fernmetastasen kombiniert aufgetreten waren, kam es bei jeweils 14 % zur partiellen Remission (3 Mo) bzw. zum no change (8Mo) und bei 72 % zur Progressio. Eine komplette Remission ist hier nicht zu verzeichnen.

Bei den beiden Frauen mit supraclaviculären Lymphknotenmetastasen kam es bei jeweils 50 % zum no change (63 Mo) bzw. zur Progressio.

83 % komplette Remissionen von durchschnittlich 60 Monaten Dauer gab es dagegen bei den Patientinnen mit einem Zweitkarzinom der anderen Mamma und 17 % Progressio.

Diese letzte Gruppe zeigt mit 68 Monaten auch die längste durchschnittliche Überlebenszeit, die bei supraclaviculären Lymphknotenmetastasen 42 Monate beträgt, bei Lokal-/Lokoregionalrezidiven 34 Monate, bei Fernmetastasen 23 Monate und bei Lokalrezidiven in Kombination mit Fernmetastasen nur mehr 15 Monate.

Berücksichtigt man weder die Metastasenlokalisation noch die Art der Behandlung, so ergibt sich für die hier analysierten 153 Patientinnen exakt gemittelt eine durchschnittliche Überlebenszeit von 27 Monaten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Adami HO, Bergström R, Hansen J,
Age at first primary as a determinant of the incidence
of bilateral breast cancer
Cancer 55, 643-647, 1985
- 2) Ahmann FR, Jones SE
Chemohormonal therapy in metastatic breast cancer
in Ames FC, Blumenschein GR, Montagne ED (Hrsg.)
Current controversies in breast cancer
University of Texas Press, Austin, 291-306, 1984
- 3) Alanko A, Heinonen E, Scheinin TH, Tolppanen E-M,
Vihko R
Significance of estrogen and progesterone receptors,
disease-free interval and sites of first metastasis
on survival of breast cancer patients
Cancer 56, 1696-1700, 1985
- 4) Arnstein NB, Harbert JC, Byrne PJ
Efficacy of bone and liver scanning in breast cancer
patients treated with adjuvant chemotherapy
Cancer 54, 2243-2247, 1984
- 5) Atkins KBE, H.
The treatment of breast cancer
Medical and technical publishing Co Ltd, Lancaster, 165-176
1974
- 6) Bastert G
Aktueller Stand der Therapie des Mammakarzinoms
Therapiewoche 33, 6747-6758, 1983.
- 7) Bastert G, Michel R-Th
Hochdosierte Gestagentherapie mit Medroxyprogesteron-
acetat (HD-MPA) beim metastasierenden Mammakarzi-
nom
medwelt 34, 378-382, 1983
- 8) Becher R
Der Stellenwert der Hormontherapie im Gesamtkonzept
der Behandlung des Mammakarzinoms
in Höffken K (Hrsg.)
Aktuelle Aspekte der Hormontherapie des Mammakarzinoms
Sttgt., Enke 14-24, 1986
- 9) Bender HG (Hrsg.)
Gynäkologische Onkologie für die Praxis
Sttgt., Thieme 257-303, 1984
- 10) Bessler WT
Radiotherapy of metastatic breast cancer
in Montague ACW, Stonesifer, Lewison (Hrsg.)
Breast Cancer
(Progress in clin. and biolog. research Vol.12)
New York: Liss, 493-504, 1977

- 11) Biersack HJ
Skelettszintigraphie bei metastasierendem Mamma-
karzinom
Dtsch. med. Wschr. 110, 116-117, 1985
- 12) Blacklay PF, Campbell FC, Hinton CP, Blamey RW et al.
Patterns of flap recurrence following mastectomy
Br.J. Surg. 72 (9), 719-720, 1985
- 13) Blumenschein GR, Pannamaneni K
Potential for cure of metastatic breast cancer by
combined modality therapy
in Ames FC, Blumenschein GR, Montague ED (Hrsg.)
Current controversies in breast cancer
University of Texas Press, Austin, 307-313, 1984
- 14) Bonadonna G, De Lena M, Brambilla C, Zucali R, Uslenghi C,
Valagussa P, Veronesi U
Combination chemotherapy and combined treatment modality
in disseminated and locally advanced breast cancer
in Montague ACW, Stonesifer, Lewison (Hrsg.)
Breast cancer
(Progress in clin. and biolog. research vol. 12)
New York: Liss, 437-454, 1977
- 15) Bonadonna G, Rossi A, Valagussa P, Banfi A, Veronesi U
The CMF program for operable breast cancer with positive
axillary nodes.
Cancer 39, 2904-2915, 1977
- 16) Brunner KW
Stand der Chemotherapie beim metastasierenden Mamma-
karzinom
in Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M
Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung
München, W. Zuckschwerdt, 197-216, 1983
- 17) Büchner TH, Urbanitz D, Van De Loo J (Hrsg.)
Therapie des Mammakarzinoms
Berlin, Heidelberg, Springer, 51-79, 1985
- 18) Caffier H
Mammakarzinom: Prognose und Therapie loko-lokoregionärer
Rezidive
Arch. Gynecol. 232, 276-277, 1981
- 19) Cavalli F
Hormontherapie des metastasierenden Mammakarzinoms:
Indikationen und Probleme
in Nagel GA (Hrsg.)
Mammakarzinome
Berlin, Heidelberg, Springer, 51-62, 1986
- 20) Cavalli F, Beer M, Martz G, Jung WF et al.
Gleichzeitige oder sequentielle Hormone/Chemotherapie sowie
Vergleich verschiedener Polychemotherapien in der Behand-
lung des metastasierenden Mammakarzinoms
Schweiz. med. Wschr. 112, 774-783, 1982

- 21) Chen KKY, Montague ED, Oswald MJ
Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence
Cancer 56, 1269-1273, 1985
- 22) Chu FCH et al.
Locally recurrent carcinoma of the breast
Results of radiation therapy
Cancer 37, 2677-2681, 1976
- 23) Cole H, Halman KE
Facilitation of tumor spread in irradiated tissue after prophylactic post operative x-ray therapy for breast cancer
Clin. Radiol. 22, 133-135, 1971
- 24) Dao T, Moore GE
Clinical observations of conditions which apparently enhance malignant cell survival
Surg. Gynecol. Obstet. 112, 191-195, 1961
- 25) Diehl LF, Hurwitz MA, Johnson SA et al.
Skin metastases confined to a field of previous irradiation
Cancer 53, 1864-1868, 1984
- 26) Douglas CT, Kline JC, Kalish-Black D, Davis Th E, Love RR, Carbone PP
Aggressive systeme therapy for metastatic breast cancer in Ames FC, Blumenschein GR, Montague ED (Hrsg.)
Current controversies in breast cancer
University of Texas Press, Austin 273-282, 1984
- 27) Drings P
Die Heidelberger kooperative Studie zur Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3. Oberaudorfer Gespräch 1977
Sttgt. Thieme, 130-134, 1978
- 28) Essers U
Chemotherapie metastasierender solider Tumoren und Hämoblastosen
Sttgt. Enke, 29-33, 1977
- 29) Farlital - Klinische Dokumentation 1976
Farmitalia Carlo Erba GMBH
- 30) Feine U, Ahlemann LM
Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik der Metastasen bei Mammakarzinom
in Frommhold W, Gerhardt P (Hrsg.)
Das Mammakarzinom
Sttgt., Thieme, 145-155, 1982

- 31) Fentiman IS, Matthews PN, Davison OW, Millis RR,
Hayward JL
Survival following local skin recurrence after mastec-
tomy
Br. J. Surg. Vol. 72(1), 14-16, 1985
- 32) Fisher B, Slack N, Katrych D, Wolmark N
Ten year follow-up results of patients with carcinoma
of the breast in a cooperative clinical trial evalua-
ting surgical adjuvant-chemotherapy
Surg. Gynec. Obstet. 140, 528-534, 1975
- 33) Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L et al.
Pathologic finding from the National Surgical Adjuvant
Breast Project (Protocol No.4)
Cancer 54, 3002-3011, 1984
- 34) Forbes J
Advanced breast cancer
in: Baum M
Clinics in Oncology
WB Saunders Company Ltd. London, 917-944, 1982
- 35) Frischbier HJ (Hrsg.)
Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
Sttgt., Thieme, 248-254, 1982
- 36) Hartenstein R, Ehrhart H
Die Chemotherapie des inoperablen Mammakarzinoms
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch 1977
Sttgt., Thieme, 164-172, 1978
- 37) Heidenreich W, Mayewski A
Therapie und Behandlungsergebnisse beim Mammakarzinom
Geburtsh. u.Frauenheilk. 46, 11-14, 1986
- 38) Heilmann H-P, Bünnemann H
Kombination von Strahlen- und Chemotherapie bei der
postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch, Okt. 1977
Sttgt., Thieme, 85-91, 1978
- 39) Henningsen B
Clinical experiences with Tamoxifen for estrogen receptor
blocking therapy in metastatic breast cancer
in Montague ACW, Stonesifer, Lewison (Hrsg.)
Breast Cancer
(Progress in clin. and biolog. research. Vol. 12)
New York: Liss, 479-482, 1977

- 40) Henningsen B
Südwestdeutsche kooperative Mammakarzinom Studie
Hauptdaten der Ersterhebung
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch 1977
Stgt., Thieme, 136-141, 1978
- 41) Hirsch HA, Neeser E
Operative Verfahren, Chirurgische Radikalität und Rezi-
div
in Frommhold W, Gerhardt P (Hrsg.)
Das Mammakarzinom
Stgt., Thieme, 80-86, 1982
- 42) Hölzel D, Thieme CH
Die Skelettszintigraphie in der Nachsorge des Mamma-
karzinoms
Dtsch. med. Wschr., 111, 1191-1199, 1986
- 43) Holmberg LH, Adami HO, TABAR L, Bergström R
Survival in breast Cancer diagnosed between mammo-
graphic screening examinations
Lancet 8497, 27-30, 1986
- 44) Hoogstraten B, Gad-El-Mawla N, Maloney TH et al.
Combined modality therapy for first recurrence of
breast cancer
A Southwest Oncology Group Study
Cancer 54, 2248-2256, 1984
- 45) Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE
Osseous metastases of breast cancer
Cancer 53, 577-582, 1984
- 46) Horton J
Follow-up of breast cancer patients
Cancer 53, 790-797, 1984
- 47) Hughes LE, Courtney SP
Follow-up of patients with breast cancer
Br.Med.J. 290, 1229-1230, 1985
- 48) Jzuo M, Yoshida M, Tominaga T et al.
A phase III trial of oral high-dose Medroxyprogesteron-
Acetate (MPA) vs Mepitiostane in advanced postmenopausal
breast cancer
Cancer 56, 2576-2579, 1985
- 49) Janjan NA, Mc Neese MD, Buzdar AU et al.
Management of locoregional recurrent breast cancer
Cancer 58, 1552-1556, 1986

- 50) Jungi WF, Senn HJ
Prognoseverbesserung durch adjuvante postoperative
Chemotherapie des Mammakarzinoms
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch 1977
Sttgt., Thieme, 155-163, 1978
- 51) Kärcher KH
Postoperative Strahlentherapie des Mammakarzinoms
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch, Okt. 1977
Sttgt., Thieme, 80-83, 1978
- 52) Kaiser R
Hormontherapie beim Mammakarzinom
in Frommhold W, Gerhardt P (Hrsg.)
Das Mammakarzinom
Sttgt., Thieme, 101-106, 1982
- 53) Kim EE, Gutierrez CR, Haynie TH P, Bledin AG
Serial bone scans for assessing therapeutic response
in bony metastasis of breast cancer
in Ames FC, Blumenschein GR, Montague ED (Hrsg.)
Current controversies in breast cancer
University of Texas Press, Austin, 443-450, 1984
- 54) Kubli F, Bastert G
Arbeitskreis über adjuvante Therapie beim Mammakarzinom
Arch. Gynecol. 232,209-216, 1981
- 55) Langhammer HR, Sonderhans S, Lauer O, Steuer G,
Bauer R
Die Bedeutung der Skelettszintigraphie in der Nach-
sorge des Mammakarzinoms
Fortschr. Med. 101, 429-434, 1983
- 56) Leonhardt A
Gestagen-Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms
Bayer. Ärztebl. 3, 159-170, 1981
- 57) Leonhardt A
Programmierte und standardisierte Mammakarzinom-Nach-
sorge.Durchführung und Dokumentation
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch, Okt. 1977
Sttgt., Thieme, 117-125, 1978
- 58) Linder F
Die operative Behandlung des Brustkrebses, Möglichkei-
ten und Grenzen
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch, Okt. 1977
Sttgt., Thieme, 94-101, 1978

- 59) Maass H
Indikationen und Ergebnisse der Antiöstrogenbehandlung
in Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M (Hrsg.)
Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung
München, W. Zuckschwerdt, 217-227, 1983
- 60) Meuret G
Mammakarzinom
Sttgt., Thieme 1980
- 61) Moneypenny J, Grieve RJ, Howell A, Morrison JM
The value of serial bone scanning in operable breast
cancer
Br. J. Surg. 71(6), 466-468, 1984
- 62) Mouridsen HT, Palshof T
Chemotherapy of metastatic breast cancer in postmeno-
pausal women: a controlled trial of Cyclophosphamide
vs a five-drug combination of CMFVP
in Montague ACW, Stonesifer, Lewison (Hrsg.)
Breast Cancer
(Progress clin. and biolog. research Vol.12)
New York: Liss, 459-465, 1977
- 63) Nagel GA, Holtkamp W, Wander H-E
Biologische und klinische Prognosefaktoren metasta-
sierenden Mammakarzinome
in Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M (Hrsg.)
Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung
München, W. Zuckschwerdt, 91-105, 1983
- 64) Nagel GA, Wander H-E
Metastasierende Mammakarzinome
Dtsch. Ärztebl. 9, 399-402, 1981
- 65) Nixon SJ, Stelle RJC, Hawkinsar, Mc Gregor J, Forrest APM
Prediciton of recurrence after mastectomy for operable
breast cancer
Br.J. Surg. 72(1), 7-9, 1985
- 66) Nowakowski H
Zur Hormontherapie des Mammakarzinoms
in Schmähl D (Hrsg.)
Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms
3.Oberaudorfer Gespräch 1977
Sttgt., Thieme, 174-179, 1978
- 67) Ott G
Tumoren der Brustdrüse
in Ott G, Kuttig H, Drings P (Hrsg.)
Standardisierte Krebsbehandlung
Berlin, Heidelberg, Springer, 148-163, 1982
- 68) Ott G, Schunck R
Organsiation der Nachsorge bei Tumorpatienten
in Ott G, Kuttig H, Drings P (Hrsg.)
Standardisierte Krebsbehandlung
Berlin, Heidelberg, Springer, 69-74, 1982

- 69) Pandya KJ et al.
A retrospective study of earliest indicators of recurrence
in patients on Eastern Cooperative Oncology Group
adjuvant chemotherapy trials for breast cancer
Cancer 55, 202-205, 1985
- 70) Pannuti F, Martoni A, Fruet F, Strocchi E, Di MARCO AR
Hormone therapy in advanced breast cancer: high dose
Medroxyprogesterone Acetate (MAP) VS Tamoxifen (TMX)
Preliminary Results
in Mouridsen HT, Palshof R (Hrsg.)
Breast Cancer
EORTC Breast Cancer Conference, 2nd, 1979
Oxford: Pergamon, 93-98, 1980
- 71) Pèrez DJ, Milan J, Ford HT et al.
Detection of breast carcinoma metastases in bone:
relative merits of x-ray and skeletal scintigraphy
Lancet (9), 613-616, 1983
- 72) Perry MC, Kardinal CG, Weinberg V, Ginsberg S, Wood-W
Chemotherapy compared to chemotherapy plus hormonal
therapy in the treatment of postmenopausal women with
advanced breast cancer
in Ames FC, Blumenschein GR, Montague ED (Hrsg.)
Current controversies in breast cancer
University of Texas Press, Austin, 477-486, 1984
- 73) Pharma-Information; Nolvadex
Mammakarzinom und Antiöstrogene - ein Therapiekonzept
Mü.med. Wschr. 127 (2), 61, 1985
- 74) Risch M
Das Mammakarzinom und seine Diagnose
Diagnostik 18(1), 16-24, 1985
- 75) Rosner D
Chemotherapy of brain metastases in breast Cancer
in Ames FC, Blumenschein GR, Montague ED (Hrsg.)
Current controversies in breast cancer
University of Texas Press, Austin, 487-494, 1984
- 76) Rosner M, Nemoto T, Lane WW
Chemotherapy induces regression of brain metastases in
breast carcinoma
Cancer 58, 832-839, 1986
- 77) Ross MB, Buzdar AU, Smith TC et al.
Improved survival of patients with metastatic breast
cancer receiving combination chemotherapy
Cancer 55, 341-346, 1985
- 78) Seidl S
Praktische Karzinom-Frühdiagnostik in der Gynäkologie
Sttgt., Thieme 169-205, 1974

- 79) Senn HJ
Trends in chemotherapy of breast cancer
in Montague ACW, Stonesifer, Lewison E (Hrsg.)
Breast Cancer
(Progress in clin. and biolog. research Vol.12)
Ney York: Liss, 425-433, 1977
- 80) Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD
Breast Cancer with skeletal metastases at initial diagnosis
Cancer 58, 178-182, 1986
- 81) Schmidt-Matthiesen H, Bastert G
Gynäkologische Onkologie
Sttgt., F.K. Schattauer, 134-171, 1982
- 82) Schuster R, Lenzhofer R, Pirich K, Dudzak R, Gabl F
Ist die routinemäßige Skelettszintigraphie in der
Nachsorge des Mammakarzinoms gerechtfertigt?
Dtsch.med. Wschr. 109, 1639-1642, 1984
- 83) Schwarz G
Über die Nachbestrahlung bei operiertem Mammakarzinom
Strahlentherapie 53, 674-681, 1985
- 84) Stark G, Lorenz G
Zur Nachsorge gynäkologischer Karzinome
Geburtsh. u. Frauenheilk. 46, 763, 1986
- 85) Stewart HJ, Forrest APM et al.
The Tamoxifen trial - a double blind comparison with
stilboestrol in postmenopausal women with advanced
breast cancer
in Mouridsen HT, Palshoff R (Hrsg.)
Breast Cancer
EORTC Breast Cancer Conference, 2nd, 1979
Oxford: Pergamon, 83-87, 1980
- 86) Tsukada Y, Fonad A, Pickren JW, Lane WW
Central nervous system metastasis from breast carcinoma
Cancer 52, 2349-2354, 1983
- 87) Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U
Patterns of relapse and survival following radical
mastectomy
Cancer 41, 1170-1178, 1978
- 88) Veelen Van H, Willemse PHB, Tjabbes T et al.
Oral high-dose Medroxyprogesterone Acetate vs Tamoxifen
Cancer 58, 7-13, 1986
- 89) Viladin P, Alonso MC, Avella A et al.
Chemotherapy vs chemotherapy plus hormonotherapy in
postmenopausal advanced breast cancer patients. A
randomized trial
Cancer 56, 2745-2750, 1985

- 90) Voss A-C, Koch HL
Postoperative Strahlentherapie, Strahlentherapie des
Rezidivs
in Frommhold W, Gerhardt P (Hrsg.)
Das Mammakarzinom
Sttgt., Thieme, 117-123, 1982
- 91) Waller HD
Chemotherapie beim Mammakarzinom
in Frommhold W, Gerhardt T (Hrsg.)
Das Mammakarzinom
Sttgt., Thieme, 107-116, 1982
- 92) Wander H-E
Prognosefaktoren beim metastasierenden Mammakarzinom
in Nagel GA (Hrsg.)
Mammakarzinom
Berlin, Heidelberg, Springer, 1-12, 1986
- 93) Wander H-E, Blossey H-CH, Nagel GA, Holtkamp W,
Teichmann A
Neue Möglichkeiten der hormonellen Therapie des meta-
stasierenden Mammakarzinoms
in Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M (Hrsg.)
Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung
München, W. Zuckschwerdt, 228-242, 1983
- 94) Wander H-E, Nagel GA
Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom
Dtsch.Ärztebl.-Ärztl. Mitteilungen, 42, 1-7, 1983
- 95) Wander H-E, Nagel GA
Mammakarzinome
München, W. Zuckschwerdt 1984
- 96) William J, Aberizk MD, Silver B et al.
The use of radiotherapy for treatment of isolated
locoregional recurrence of breast carcinoma after
mastectomy
Cancer 58, 1214-1218, 1986
- 97) Williams MR, Honton CP, Todd JH, Morgan DAL et al.
The prediction of local regional recurrence after
simple mastectomy for operable breast cancer
Br. J. Surg. 72(9), 721-723, 1985
- 98) Wilson R
Surgical management of locally advanced and recurrent
breast cancer
Cancer 53, 752-757, 1984
- 99) Patel JK, Nemoto T, Vezieridis M, Petrelli N, Buffalo NY
Does more intensive palliative treatment improve overall
survival in metastatic breast cancer patients?
Cancer 57, 567-570, 1986

100) Lochmüller H.

Zur Chemotherapie des Mammakarzinoms
KrankenhausArzt 59, 714-722, 1986

LEBENS LAUF

Am 29.6.1954 wurde ich als zweite Tochter des Chefarztes Prof. Dr. Anton Grützner und seiner Ehefrau Edith, geb. Boening, in Gießen geboren.

1961 wurde ich in der Pestalozzi-Schule eingeschult. Nach unserem Umzug nach Wiesbaden besuchte ich dort ab 1963 die Schumann-Schule und von 1965-1973 das altsprachliche Dilthey-Gymnasium, wo ich am 15.6.1973 das Reifezeugnis erhielt. Anschließend hielt ich mich jeweils mehrere Monate in England und Frankreich zu Sprachkursen auf, absolvierte einen Schwesternhelferinnenkurs beim Malteser-Hilfsdienst in Mainz und war im städtischen Krankenhaus Wiesbaden im Pflegedienst tätig.

1974 begann ich an der Chemieschule Fresenius in Wiesbaden eine PTA-Ausbildung und erhielt 1975 die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg/Lahn. Dort legte ich am 22.3.1978 die ärztliche Vorprüfung ab und wechselte dann zur Technischen Universität München. Dort studierte ich von 1978-1982 und legte am 10.10.1982 den 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Ich bin verheiratet mit dem Arzt Dr. Stephan Cejnar und habe zwei Töchter.

Danksagung

Dem Direktor der 1. Frauenklinik der Universität München,
Herrn Prof. Dr.Dr.h.c. J. Zander, danke ich herzlich für
die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. med. J. C. de Waal
für seine ständige Unterstützung bei der Anfertigung dieser
Arbeit.

